

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ УЧАСТІ ГРАНУЛОЦИТІВ У ФОРМУВАННІ АСТМА-ФЕНОТИПІВ У ХВОРИХ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

*О.К.Колоскова, Т.О.Лобанова, Г.О.Мислицька*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**Ключові слова:***бронхіальна астма, діти, запальні паттерни крові, еозинофіли, нейтрофіли, НСТ-тест.*

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), С.49-55.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.132

E-mail:

myslytskanuta@bsmu.edu.ua

**Мета роботи.** *Покращити результати менеджменту бронхіальної астми в дітей, оптимізувати індивідуалізовану протизапальну терапію та дослідити особливості окремих фенотипів захворювання залежно від характеру запалення дихальних шляхів.***Матеріал і методи.** *Для проведення дослідження використовувались цитологічний, імунологічний та статистичний методи.***Результати.** *Підтвердилось, що у дітей із еозинофільним та нейтрофільним варіантами запалення бронхів гістохімічні показники гранулоцитів крові відрізняються та їх можна застосовувати для виявлення форми БА лише частково.***Висновки.** *У хворих на бронхіальну астму дітей у реалізації запальної місцевої відповіді дихальних шляхів (ДШ) беруть участь різні клітинні елементи незалежно від фенотипової приналежності. Неозинофільний фенотип БА характеризується виразнішим пошкодженням епітеліального шару дихальних шляхів, а еозинофільна астма - еозинофільно-лімфоцитарним варіантом запальної відповіді бронхів.***Ключевые слова:***бронхиальная астма, дети, воспалительные паттерны крови, эозинофилы, нейтрофилы, НСТ-тест.*

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), С.49-55.

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО УЧАСТИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ АСТМА-ФЕНОТИПОВ У БОЛЬНЫХ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА***О.К.Колоскова, Т.А.Лобанова, А.А.Мислицкая***Цель работы** - *улучшить результаты менеджмента бронхиальной астмы у детей, оптимизировать индивидуализированную противовоспалительную терапию и исследовать особенности отдельных фенотипов заболевания в зависимости от характера воспаления дыхательных путей.***Материал и методы.** *Для проведения исследования использовались цитологический, иммунологический и статистический методы.***Результаты.** *Подтвердилось, что у детей с эозинофильным и нейтрофильным вариантами воспаление бронхов гистохимические показатели гранулоцитов крови отличаются и их можно применять для выявления формы БА лишь частично.***Выводы.** *У больных бронхиальной астмой детей в реализации воспалительного местного ответа дыхательных путей участвуют различные клеточные элементы независимо от фенотипической принадлежности. Неэозинофильный фенотип БА характеризуется отчетливым повреждением эпителиального слоя дыхательных путей, а эозинофильная астма - эозинофільно-лімфоцитарним варіантом запального ответа бронхів.***Keywords:***bronchial asthma, children, inflammatory blood patterns, eosinophils, neutrophils, NBT-test.*

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.49-55.

**FEATURES OF PATHOGENETIC PARTICIPATION OF GRANULOCYTES IN FORMATION OF ASTHMA-PHENOTYPES IN PATIENTS OF SCHOOLAGE***O. Koloskova, T. Lobanova, H. Myslytska***Objective.** *To improve the results of management of children's bronchial asthma, to optimize individualized anti-inflammatory therapy and to investigate the features of individual phenotypes of the disease depending on the type of the respiratory inflammation.***Material and methods.** *Cytological, immunological and statistical methods in the research were used.***Results.** *It was confirmed, that the histochemical parameters of blood granulocytes would differ in the children with eosinophilic and neutrophilic variants of bronchial inflammation, and they could be used to detect the bronchial asthma form only partially.***Conclusions.** *Regardless of phenotype different cellular elements are involved in the implementation of an inflammatory local respiratory response in children with bronchial asthma. The non-isinophilic phenotype of bronchial asthma is characterized*

*by a more pronounced damage of the epithelial layer of the respiratory tract, and eosinophilic asthma is characterized by an eosinophilic-lymphocytic variant of the inflammatory bronchial response.*

### Вступ

Бронхіальна астма у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За даними епідеміологічних досліджень її поширеність у світі серед дитячого населення коливається від 5 до 10 %, а в окремих країнах - до 30%.

Останнім часом з'явилися та загострилися нові клінічні проблеми у лікуванні астми у дітей. Це, зокрема, високий рівень неконтрольованого та частково контрольованого за допомогою базисного лікування захворювання. Це, можливо, виникає через низьку чутливість до лікування, недостатнє сприйняття пацієнтами свого стану, а також наявність резистентних до терапії фенотипів хвороби,

У зв'язку з відсутністю конкретних та визнаних маркерів, достатньо складною клінічною задачею є виявлення та розподіл цих неоднорідних клінічно-параклінічних симптомів астми у чітко визначені фенотипи.

Отже, наразі дитяча астма не може розглядатися як єдине захворювання з усталеними механізмами та законами розвитку і прогресування, тому вважалось доцільним вивчити клініко-параклінічні особливості перебігу окремих запальних та алергологічних фенотипів БА у дітей для виявлення їх предикторів та розробки диференційованих підходів до лікування даної патології.

### Мета роботи

Покращити результати менеджменту бронхіальної астми в дітей, оптимізації індивідуалізованої протизапальної терапії, дослідити особливості окремих фенотипів захворювання залежно від характеру запалення дихальних шляхів у хворих шкільного віку.

#### *Завдання дослідження:*

1.Провести комплексне клінічно-параклінічне обстеження дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму.

2.Оцінити клінічні особливості різних фенотипів бронхіальної астми залежно від характеру запалення дихальних шляхів.

3.Визначити характер місцевого запалення дихальних шляхів за еозинофільної/нейтрофільної бронхіальної астми.

4.Дослідити основні особливості патогенетичної участі гранулоцитів у формуванні альтернативних за характером запалення фенотипів астми.

### Матеріал і методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці методом простої випадкової вибірки обстежено 94 дитини шкільного віку, які хворіють на бронхіальну астму.

На підставі результатів цитологічного дослідження мокротиння сформовано дві клінічні групи спостереження. Еозинофільний характер запалення ДШ визначали за наявності в індукованому інгаляціями гіпертонічних (3%,5%,7%,) розчинів натрію хлориду 3% та

більше еозинофільних гранулоцитів, а нееозинофільний/нейтрофільний варіант запальної відповіді бронхів визначали за відсутності або мінімальної кількості (1-2%) еозинофілів в бронхіальному секреті пацієнтів. Першу (I) клінічну групу склали 38 (40,4%) пацієнтів із нееозинофільним (нейтрофільним) характером запалення бронхів, який асоціює з нееозинофільним/нейтрофільним фенотипом БА [1, 2]. До другої (II) групи порівняння увійшло 56 дітей (59,6%) із еозинофільним характером запалення ДШ, який асоціює з еозинофільним астма-фенотипом [3, 4, 5].

За основними клінічними ознаками групи порівняння були зіставленими. Так, до I групи увійшло 20 хлопчиків (52,6±8,1%) та 18 дівчаток (47,4±8,1%), а середній вік хворих становив 11,1±2,9 років. У II клінічній групі порівняння хлопчиків було 38 (67,9±6,2%, P>0,05) та 18 (32,1±6,2%, P>0,05) дівчаток, а середній вік пацієнтів становив 12,2±3,2 (P>0,05) років. У сільській місцевості проживали: в I групі 26 дітей (68,4±7,5% в II групі -34 хворих (60,7±6,5%, P>0,05). За результатами клінічного обстеження в I групі атопічну форму захворювання діагностовано у 15 дітей (39,5±7,9%), змішану - у 23 хворих (60,5±7,9%), а в II групі відповідно у 41 пацієнта (73,2±5,9%) (P<0,01) та 15 пацієнтів (26,8±5,9%, P<0,01).

У I клінічній групі інтермітуючий перебіг зареєстровано у 9 (23,7±6,9%, P>0,05), персистуючий - у 29 дітей (76,3±6,9%), а в II групі порівняння - у 12 пацієнтів (21,4±5,5%) та 44 хворих (78,6±5,5%, P>0,05) відповідно. За ступенем тяжкості захворювання у I групі легка БА спостерігалася в 9 хворих (23,7±6,9%), середньотяжкий перебіг реєструвався в 24 дітей (63,2±7,8%) і тяжка астма - у 5 пацієнтів (13,1±5,5%). У представників II групи порівняння відповідна тяжкість перебігу БА реєструвалася у 17 (30,4±6,2%, P>0,05), 23 (41,1±6,6%, P<0,05) та 16 (28,5±6,0%, P>0,05) хворих відповідно.

Усім дітям, після отримання інформаційної згоди пацієнта та батьків, і відміни препаратів, які можуть впливати на результати аналізів (антибіотиків, глюкокортикостероїдів), проводилося комплексне клінічне обстеження.

Імунологічні дослідження включали Оцінку активності киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та мокротиння проводили гістохімічним методом за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за методом Park B.H. et al. [6,12] у модифікації Клімова В.В. та співав. [7,13]. Результати тесту оцінювали за цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК), який обчислювали за формулою Astaldi G., Verga L. [8,11], а також із урахуванням вмісту у пробі формазан-позитивних клітин (%). Індекс стимуляції обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності вказаних лейкоцитів - як різницю цих показників. Для здійснення НСТ-тесту використані реактиви фірми

"Диа-М", Росія, м. Москва. Фагоцитарну активність (ФА) та фагоцитарне число (ФЧ) вказаних гранулоцитів крові та мокротиння визначали за Чернушенко Е.Ф. [9,10].

Внутрішньоклітинний вміст катіонних білків в еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитах крові визначали за методом В.Е. Пігаревського, а активність мієлопероксидази - за методом Грекхема-Кнолля [10,14]. Результати цих гістохімічних реакцій виражали у відносних величинах (%) та з урахуванням цитохімічного коефіцієнта.

Дослідження проведено у паралельних клінічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом "випадок-контроль", із дотриманням основних вимог до нього.

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), максимальне та мінімальне значення. При оцінці вірогідності різниці показників враховували коефіцієнт Ст'юдента (t). За статистично значущу відмінність приймали різницю при  $p < 0,05$ . Вірність нульової гіпотези визначалася з урахуванням рівня значущості "P", "Pφ" (методом кутового перетворення Фішера) та РТМФ (точним методом Фішера).

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СТ), передбачувану цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ).

Аналізуючи анамнестичні дані перебігу БА у школярів, варто відмітити, що ранній початок захворювання (у віці до 3-х років) вірогідно переважав у дітей із еозинофільним характером запалення ДШ. Так, у I групі ранній дебют БА реєструвався у 32±9,9% дітей, тоді як у пацієнтів II порівняльної групи у 44±9,9% осіб ( $P < 0,05$ ). Маніфестація захворювання у віці з 3-х до 6-ти років достовірно переважала у дітей із нейтрофільним варіантом запалення бронхів. Зокрема, у I групі даний показник відмічався у 4 рази частіше ніж у II групі порівняння (16% проти 4% випадків,  $P < 0,05$ ). В свою чергу, пізній початок захворювання (після 6-ти років) реєструвався у кожній другій дитини та становив 52% осіб у обох клінічних групах ( $P > 0,05$ ).

Беручи до уваги те, що одним із факторів розвитку БА у дітей є підвищена маса тіла при народженні [11], видавалось доцільним проаналізувати даний показник у групах порівняння. Так, відмічено тенденцію до більш високої маси тіла при народженні у дітей із нейтрофільним характером запалення ДШ, середній показник у яких становив 3518±74,3 г, тоді як у пацієнтів II клінічної групи він дорівнював 3306±115,6 г. Разом з тим, кількість пацієнтів, які народилися з вагою більше 4000 г,

у I клінічній групі відмічалася втричі частіше та становила 12%, на противагу II порівняльній групі, де даний показник зустрічався у 4% дітей ( $P > 0,05$ ). Натомість, низька маса тіла при народженні (менше 3000г) реєструвалася у 28% пацієнтів із еозинофільним фенотипом БА та лише в 8% дітей ( $P = 0,02$ ) у I групі.

Аналізуючи фактичну вагу дітей за індексом маси тіла (ІМТ), встановлено майже однакову ступінь вгодваності пацієнтів в обох клінічних групах. Так, у школярів I групи середній ІМТ становив 20,3±0,84 кг/м<sup>2</sup>, а у хворих II порівняльної групи - 19,4±0,7 кг/м<sup>2</sup> ( $P > 0,05$ ).

Аналізуючи характер вигодовування на першому році життя, встановлено, що суттєвого впливу на формування певного типу запалення бронхів, дана характеристика не мала. Так, частка дітей I клінічної групи, що знаходилася на грудному вигодовуванні становила 57,9±8,0% осіб, а серед пацієнтів II порівняльної групи - 51,8±6,7% ( $P > 0,05$ ).

Суттєвих відмінностей за обтяженістю конституційно-алергологічного анамнезу у школярів із різним характером запалення дихальних шляхів не відмічено. Зокрема, шкірні прояви ексудативно-катарального діатезу у молодшому та грудному віці реєструвалися у дітей із нейтрофільним типом запалення дихальних шляхів у 47,4±8,1% хворих, а при еозинофільно-асоційованій БА - у 39,3±6,5% випадків ( $P > 0,05$ ).

Водночас, наявність індивідуальних алергічних реакцій у відповідь на різні алергени відзначена у 86±5,5% дітей I клінічної групи та у 82,1±5,1% осіб II порівняльної групи ( $P > 0,05$ ).

У дітей із нейтрофільним характером запалення бронхів виявлено тенденцію до частішої обтяженості генеалогічного анамнезу atopічними захворюваннями. Зокрема, в I групі обтяженість сімейного анамнезу зустрічалася у 68,5±7,5% пацієнтів, а в групі порівняння - у 57,1±6,6% дітей ( $P > 0,05$ ). Поряд з тим, у хворих із нейтрофільним типом запалення ДШ обтяженість генеалогічного анамнезу за обома батьківськими родоводами спостерігалася у 15,8% випадків, а у представників із еозинофільною БА - лише у 1,8% ( $P < 0,05$ ).

Супутній хронічний алергічний риніт визначався у третини пацієнтів як із еозинофільним, так і з нейтрофільним характером запалення бронхів. Зокрема, у пацієнтів I групи дане захворювання реєструвалось у 39,5±7,9% спостережень, а у групі порівняння - у 37,5±6,5% випадків ( $P > 0,05$ ).

Наявність atopічного дерматиту вірогідно частіше відмічалася у дітей із еозинофільно-асоційованою БА. Так, в I клінічній групі дані клінічні прояви спостерігались у 2,6±2,6% хворих, а в II групі - у 14,3±4,7% осіб ( $P < 0,05$ ).

Порівнюючи дані анамнезу в клінічних групах встановлено, що сезонність проявів БА, а також провокація нападу БОС фізичним навантаженням, дещо частіше відмічались при нейтрофільному характері запальної відповіді бронхів. Так, сезонність захворювання зареєстровано в 78,9±6,6% осіб I групи та у 67,9±6,2% дітей групи порівняння ( $P > 0,05$ ). Водночас, поява бронхообструкції після фізичного навантаження у пацієнтів із нейтрофільним варіантом запалення ДШ відмічалася у 76,2±6,9% випадків, а у представників II групи - в

67,9±6,2% спостережень.

Враховуючи те, що на формування БА вагомий вплив мають фактори зовнішнього середовища, доцільним було проаналізувати особливості тригерних стимулів у дітей груп порівняння. Встановлено, що гостра респіраторна вірусна інфекція викликала загострення БА у представників I клінічної групи втричі частіше ніж у групі порівняння, що становило 5,3% випадків проти 1,8% спостережень серед дітей II групи. Водночас, в анамнезі хворих із еозинофільним варіантом запалення респіраторного тракту тригерними чинниками загострення БА втричі частіше виступали інгаляційні алергени. Так, аероалергени були причиною загострення у 5,3±3,6% пацієнтів I групи та у 14,3±4,7% школярів групи порівняння ( $P < 0,05$ ).

Госпіталізація у стаціонарне відділення з частотою 2-3 рази на рік у дітей із нейтрофіл-асоційованою БА становила 39,4±7,9%, а у II клінічній групі - 17,9±5,1% випадків ( $P < 0,05$ ). У дітей із нейтрофільним характером запалення бронхів під час госпіталізації супутні гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) виявлялися вдвічі частіше, ніж у хворих із еозинофільним варіантом запалення дихальних шляхів. Зокрема, у дітей I клінічної групи ознаки ГРЗ відмічалися в 39,5±7,9% пацієнтів, а в II групі - у 21,4±5,5% випадків ( $P > 0,05$ ). При цьому, у дітей із нейтрофільною БА загострення захворювання супроводжувалося лихоманкою майже вдвічі частіше, ніж у школярів із еозинофільним типом хвороби. Так, наявність лихоманки зареєстровано у I клінічній групі в

42,1±8,0% хворих, а у групі порівняння - у 25,0±5,8% випадків ( $P > 0,05$ ).

У пацієнтів із нейтрофільним характером запалення бронхів удвічі частіше, ніж у дітей із еозинофільним типом БА, не з'ясовані тригерні чинники загострення нападу бронхоспазму. Так, у I групі 8 дітей (21,1±6,6%) відзначило, що їм невідомий чинник який викликав загострення, а в II клінічній групі не змогли вказати причину, що спровокувала погіршення, 6 пацієнтів (12,2±4,7%).

Встановлено, що у дітей обох клінічних груп різниця БОС в перші два дні приблизно однакова, але при еозинофільному характері запалення ДШ існує тенденція до тяжчого перебігу нападу. Так, при неоеозинофільній БА тяжкість нападного періоду у перший день госпіталізації більша ніж 15 балів зареєстрована у 21,6±6,8% пацієнтів, а при еозинофільному фенотипі - у 31,3±6,7% хворих ( $P > 0,05$ ).

Розпочинаючи з третього дня госпіталізації, у пацієнтів із еозинофільною БА ступінь тяжкості БОС та його тривалість вірогідно переважала порівняно з хворими на нейтрофільний фенотип хвороби, але швидкість дезобструкції у групах порівняння виявилася однаковою.

У таблиці наведені показники НСТ-тесту нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові, а також вмісту пероксидази нейтрофільних гранулоцитів (ПНГ), виражені за допомогою інтегрального цитохімічного

Таблиця

Гістохімічні показники нейтрофілів та еозинофілів крові в дітей, хворих на різні запальні фенотипи бронхіальної астми (у.о.)

Клінічні групи	НСТ-тест				ПНГ
	Нейтрофілів		Еозинофілів		
	Спонтанний	Стимульований	Спонтанний	Стимульований	
I n=25	0,5±0,05	0,7±0,05	0,2±0,02	0,3±0,02	1,4±0,1
II n=30	0,5±0,04	0,6±0,05	0,2±0,02	0,2±0,02	1,5±0,1
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

коефіцієнту (у.о.), в дітей клінічних груп порівняння. Отримані дані дають підстави вважати, що як хворим із нейтрофільною так і еозинофільною БА, притаманна активація нейтрофільних гранулоцитів крові, що визначалася наявністю позитивного дихального резерву цих клітин, який обчислювався як різниця показників стимульованого та спонтанного варіанта НСТ-тесту. Проте у хворих із неоеозинофільним типом запалення ДШ дещо частіше відмічалася спонтанна активація нейтрофілів за даними НСТ-тесту. Так, відносний вміст фармазанпозитивних нейтрофільних гранулоцитів крові в спонтанному варіанті НСТ-тесту більше ніж 23%, відмічений у 92±5,4% дітей із неоеозинофільною БА, а у хворих групи порівняння - у 76,7±7,7% спостережень ( $P > 0,05$ ).

Така активація киснезалежного метаболізму нейтрофільних лейкоцитів крові, напевне, відображувала саме нейтрофільний характер запалення ДШ. На це непрямо вказувала наявність в I групі вірогідних позитивних зв'язків між показниками спонтанного НСТ-тесту

нейтрофілів крові та вмістом цих лейкоцитів у мокротинні ( $r=0,4$ ;  $P < 0,05$ ), а також здатністю нейтрофільних гранулоцитів мокротиння до фагоцитозу мікроорганізмів за даними ФЧ ( $r=0,6$ ;  $P < 0,02$ ). Окрім того, про це непрямо свідчив зворотний корелятивний зв'язок між дихальним резервом нейтрофілів крові та результатами спонтанного НСТ-тесту цих гранулоцитів у мокротинні ( $r = -0,53$ ;  $P < 0,02$ ) в дітей із нейтрофільним фенотипом БА.

Слід відмітити, що у хворих на еозинофільну БА відмічений негативний дихальний резерв еозинофілів крові, виражений у відсотках фармазанпозитивних клітин, а в пацієнтів із неоеозинофільною БА зареєстровано нульовий дихальний резерв еозинофільних гранулоцитів крові. Це, напевно, свідчить про функціональне виснаження еозинофілів крові внаслідок їх активної участі в підтримці запального процесу, незалежно від запального фенотипу БА. Це підтверджується наявністю негативного корелятивного зв'язку вмісту нейт-

рофілів у мокротинні за нееозинофільного характеру запалення бронхів із індексом стимуляції еозинофілів крові ( $r = -0,4; P = 0,04$ ), що визначався як співвідношення показників стимульованого та спонтанного НСТ-тесту ацидофільних гранулоцитів крові.

Відмічено, що в дітей із еозинофільним фенотипом захворювання частіше ніж у хворих групи порівняння відмічалось пригнічення здатності еозинофілів крові синтезувати біофармазан після додаткової стимуляції. Так, показники стимульованого НСТ-тесту еозинофільних гранулоцитів крові вищі за 19% зареєстровані в дітей I клінічної групи в  $60 \pm 9,8\%$  випадків, а у хворих II групи порівняння - у  $46,7 \pm 9,1\%$  випадків ( $P > 0,05$ ).

Встановлено тенденцію до зниження активності мієлопероксидази в нейтрофілах крові при нейтрофільній астмі, що, вірогідно, свідчило про вихід пероксидази з нейтрофільних лейкоцитів крові у відповідь на провокуючий фактор. Так, у I групі вміст МП нейтрофільних гранулоцитів крові  $< 1,5$  у.о. відмічений у  $66,7\%$  хворих, а в II групі - лише у  $40\%$  пацієнтів ( $P > 0,05$ ). У роботі показано, що у 12 дітей із нейтрофільним фенотипом БА внутрішньоклітинна активність у нейтрофілах крові пероксидази становила  $1,26 \pm 0,27$  у.о., а вміст катіонних білків -  $0,16 \pm 0,09$  у.о., що вірогідно не відрізнялося від відповідних результатів у 12 хворих на еозинофільну астму ( $1,24 \pm 0,52$  у.о. та  $0,19 \pm 0,09$  у.о.,  $p > 0,05$ ), проте не досягло значень регіональної норми.

Внутрішньоклітинні маркери еозинофільних гранулоцитів, зокрема, вміст катіонних білків та пероксидази у пацієнтів II групи становили відповідно  $0,15 \pm 0,06$  у.о. та  $1,38 \pm 0,37$  у.о., а у дітей із нейтрофільним фенотипом астми -  $0,2 \pm 0,08$  у.о. та  $1,53 \pm 0,18$  у.о. ( $P > 0,05$ ) відповідно. При цьому, внутрішньоклітинний вміст катіонних білків в еозинофілах крові був менше середньогрупового показника у  $60,0 \pm 3,2\%$  хворих із еозинофільним характером запального процесу бронхів та у  $51,3 \pm 4,2\%$  ( $p > 0,05$ ) дитини I клінічної групи.

Таким чином, до реалізації запальної відповіді при бронхіальній астмі залучені як еозинофільні, так і нейтрофільні лейкоцити крові. Проте, бронхіальна астма з еозинофільним характером запалення дихальних шляхів характеризується раннім дебютом захворювання, наявністю конституціональних проявів алергії, тяжчим перебігом нападного періоду, при цьому тригерним чинником загострення частіше виступають аероалергени, а місцевий запальний процес дихальних шляхів перебігає на тлі пригнічення киснезалежної мікробіцидності еозинофільних гранулоцитів із виснаженням внутрішньоклітинних депо мієлопероксидази і катіонних білків, що, можливо, відображує їх вивільнення у ході запального процесу, з одного боку, або високу протизапальну ефективність глюкокортикостероїдної терапії, основною мішенню якої виступають саме ацидофільні гранулоцити.

Бронхіальній астмі з нейтрофільним типом запалення бронхіального дерева притаманні маніфестація захворювання у віці від 3-х до 6-ти років, підвищена маса тіла при народженні, обтяженість генеалогічного атопічного анамнезу за обома батьківськими родово-

дами, частіша присутність супутньої гострої респіраторної патології із лихоманкою під час загострення захворювання та частіша госпіталізація в стаціонарне відділення. Водночас, гостра респіраторна вірусна інфекція частіше провокує загострення нейтрофільної астми, яка має тенденцію до виразнішого системного запального процесу за рахунок нейтрофільних гранулоцитів, зокрема, за рахунок їх цитотоксичної здатності внаслідок активації внутрішньоклітинної мієлопероксидази, можливо, завдяки меншій чутливості до впливу глюкокортикостероїдних препаратів.

Отже, припущення про те, що в дітей із еозинофільним та нейтрофільним варіантами запалення бронхів гістохімічні показники гранулоцитів крові відрізняються та їх можна застосовувати для виявлення форми БА підтвердилося лише частково. Оскільки, як хворим із нейтрофільною так і еозинофільною БА, притаманна активація нейтрофільних гранулоцитів крові, що визначалася наявністю позитивного дихального резерву цих клітин, який обчислювався як різниця показників стимульованого та спонтанного варіанта НСТ-тесту. Проте у хворих із нееозинофільним типом запалення ДШ дещо частіше відмічалась спонтанна активація нейтрофілів за даними НСТ-тесту. Так, відносний вміст фармазанпозитивних нейтрофільних гранулоцитів крові в спонтанному варіанті НСТ-тесту більше ніж  $23\%$ , відмічений у  $92 \pm 5,4\%$  дітей із нееозинофільною БА, а у хворих групи порівняння - у  $76,7 \pm 7,7\%$  спостережень ( $P > 0,05$ ). Ця активація киснезалежного метаболізму нейтрофільних лейкоцитів крові, напевне, відображувала саме нейтрофільний характер запалення ДШ. На це непрямо вказувала наявність вірогідних позитивних зв'язків між показниками спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів крові та вмістом цих лейкоцитів у мокротинні ( $r = 0,4; P < 0,05$ ), а також здатністю нейтрофільних гранулоцитів мокротиння до фагоцитозу мікроорганізмів за даними ФЧ ( $r = 0,6; P < 0,02$ ). Окрім того, про це непрямо свідчив зворотний корелятивний зв'язок між дихальним резервом нейтрофілів крові в дітей із нееозинофільним фенотипом БА та результатами спонтанного НСТ-тесту цих гранулоцитів у мокротинні ( $r = -0,53; P < 0,02$ ).

У хворих на еозинофільну БА відмічений негативний дихальний резерв еозинофілів крові, виражений у відсотках фармазанпозитивних клітин, а в пацієнтів із нееозинофільною БА зареєстровано нульовий дихальний резерв еозинофільних гранулоцитів крові. Це, напевно, свідчить про функціональне виснаження еозинофілів крові внаслідок їх активної участі в підтримці запального процесу, незалежно від типу БА. Це підтверджується наявністю негативного корелятивного зв'язку вмісту нейтрофілів у мокротинні при нееозинофільному типі запалення бронхів із індексом стимуляції еозинофілів крові ( $r = -0,4; P = 0,04$ ), що визначався як співвідношення показників стимульованого та спонтанного НСТ-тесту ацидофільних гранулоцитів крові. Це дало підстави припустити, що активація еозинофільних лейкоцитів крові у хворих на БА не визначається типом запалення ДШ, але характер запалення бронхів залежить від цих гранулоцитів.

**Висновки**

1. Бронхіальна астма з еозинофільним характером запалення дихальних шляхів характеризується раннім дебютом захворювання, наявністю конституціональних проявів алергії (атопічного дерматиту), тяжчим перебігом нападного періоду, тригерною роллю аероалергенів.

2. Бронхіальній астмі з нейтрофільним варіантом запальної відповіді бронхіального дерева притаманні маніфестація захворювання у віці від 3-х до 6-ти років, підвищена маса тіла при народженні, обтяженість генетичного атопічного анамнезу за обома батьківськими родоводами, частіша присутність супутньої гострої респіраторної патології із лихоманкою під час загострення захворювання та частіша госпіталізація в стаціонарне відділення, тригерною роллю гострої респіраторної вірусної інфекції.

3. У хворих на бронхіальну астму дітей в реалізації запальної місцевої відповіді дихальних шляхів беруть участь різні клітинні елементи незалежно від фенотипової приналежності. Неозинофільний фенотип БА характеризується виразнішим пошкодженням епітеліального шару дихальних шляхів внаслідок їх нейтрофільно-макрофагально-лімфоцитарного запалення, а еозинофільна астма - еозинофільно-лімфоцитарним варіантом запальної відповіді бронхів.

**Список літератури**

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012). Global Initiative for Asthma [Internet]. 2012 [cited 2018 Aug 21]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf>
2. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):567-74. doi: 10.1183/09031936.00170110
3. Dworski R, Simon H, Hoskins A, Yousefi S. Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1260-6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1103
4. Lund MB, Kongerud J, Nystad W, Boe J, Harris JR. Genetic and environmental effects on exhaled nitric oxide and airway responsiveness in a population-based sample of twins. *Eur Respir J*. 2007;29(2):292-8. doi: 10.1183/09031936.00044805
5. Ly NP, Celedon JC. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):271-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.045
6. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Koike K, Fukushima K, Taniuchi S, et al. Neutrophilic inflammation in childhood bronchial asthma. *Thorax*. 2005;60(8):704-5. doi: 10.1136/thx.2005.

**Відомості про авторів:**

Колоскова О.К. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Лобанова Т.О. - аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Мислицька Г.О. - аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**Информация об авторах:**

Колоскова А.К. - д.ме.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Лобанова Т.А. - аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Мыслицкий Г.А. - аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней ВГУЗ Украины "Буковинский

043075

7. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006;129(2):309-16. doi: 10.1378/chest.129.2.309

8. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(1):43-50. doi: 10.1097/ACI.0b013e3280118a32

9. Mameessier E, Magnan A. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma. *Eur J Dermatol*. 2006;16(2):103-13.

10. Green RH, Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax*. 2012;67(8):665-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657

11. Fahy J. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc Am Thoracic Soc*. 2009;6(3):256-9. doi: 10.1513/pats.200808-087RM

**References**

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012). Global Initiative for Asthma [Internet]. 2012 [cited 2018 Aug 21]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf>
2. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J*. 2011;38(3):567-74. doi: 10.1183/09031936.00170110
3. Dworski R, Simon H, Hoskins A, Yousefi S. Eosinophil and neutrophil extracellular DNA traps in human allergic asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1260-6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1103
4. Lund MB, Kongerud J, Nystad W, Boe J, Harris JR. Genetic and environmental effects on exhaled nitric oxide and airway responsiveness in a population-based sample of twins. *Eur Respir J*. 2007;29(2):292-8. doi: 10.1183/09031936.00044805
5. Ly NP, Celedon JC. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):271-2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.045
6. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Koike K, Fukushima K, Taniuchi S, et al. Neutrophilic inflammation in childhood bronchial asthma. *Thorax*. 2005;60(8):704-5. doi: 10.1136/thx.2005. 043075
7. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006;129(2):309-16. doi: 10.1378/chest.129.2.309
8. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(1):43-50. doi: 10.1097/ACI.0b013e3280118a32
9. Mameessier E, Magnan A. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma. *Eur J Dermatol*. 2006;16(2):103-13.
10. Green RH, Pavord I. Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax*. 2012;67(8):665-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201657
11. Fahy J. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc Am Thoracic Soc*. 2009;6(3):256-9. doi: 10.1513/pats.200808-087RM

государственный медицинский университет", г. Черновцы

**Information about the authors:**

Koloskova A.K. - MD, professor, head of the department of pediatrics and children's infectious diseases Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Lobanova T.A. - Post-graduate student of the Pediatrics and Infectious Diseases Department of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Myslitska G.A. - Post-graduate student of the Pediatrics and Infectious Diseases Department of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

*Стаття надійшла до редакції 18.08.2018*

*Рецензент – проф. Т.В. Сорокман*

*© О.К.Колоскова, Т.О.Лобанова, Г.О.Мислицька, 2018*