

ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Гарас М.Н., Паладюк В.В.

Буковинський державний медичний університет

У статті на підставі аналізу літературних джерел показано, що пацієнти, хворі на тяжку персистуючу бронхіальну астму, можуть мати різний цитологічний склад індукованого мокротиння, що відповідає клінічно-патологічним фенотипам залежно від характеру запалення.

Ключові слова: тяжка бронхіальна астма, фенотип, характер запалення бронхів.

Постановка проблеми. Бронхіальна астма (БА) не є однорідною нозологією, і навіть тяжка астма не характеризується єдиним представленим фенотипом захворювання. Неоднорідність фенотипів наразі є відправною точкою для нових підходів щодо класифікації, дослідження механізмів розвитку та досягнення контролю захворювання вже в найближчому майбутньому. Фінальним підходом вважається визначення нових фенотипів на основі основних патологічних механізмів (тобто концепції ендотипування) [1, с. 355–360] для більш точного прогнозування майбутніх ризиків неконтрольованості. Кінцевою метою є розробка нових конкретних, цілеспрямованих та персоналізованих терапевтичних настанов щодо досягнення контролю з урахуванням виокремлення субгруп пацієнтів [2, с. 1247–1248; 3, с. 947–958].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Вважається, що саме недостатні знання про механізми розвитку захворювання та його патологічних феноменів у виділених підгрупах є найбільшою перешкодою в розумінні причин розвитку астми та удосконаленні її лікування. Таким чином пояснюється відсутність виявлення чітких узгоджених взаємозв'язків між генетичними та екологічними чинниками ризику розвитку захворювання. Натомість поняття «ендотипу» запропоноване для опису стану з визначеними окремими патологічними механізмами.

Наразі БА визнається як комплекс станів з відмінностями у тяжкості, механізмах розвитку і реакції на лікування, та є неспецифічним хронічним захворюванням дихальних шляхів, що в цілому характеризується періодично повторюваними симптомами внаслідок обструкції бронхів, їх гіперсприйнятливості та запалення.

Мета статті. Саме тому метою роботи було провести аналіз літературних джерел щодо фенотипової неоднорідності тяжкої бронхіальної астми залежно від характеру запалення бронхів.

Виклад основного матеріалу. Визначальною ознакою БА є запалення дихальних шляхів, яке в подальшому обумовлює структурні зміни бронхів [4, с. 989–998]. Патологічною основою формування тяжкої БА є гіперсприйнятливість дихальних шляхів (ГСДШ) запального генезу.

Запальний процес у бронхах відіграє ключову роль у реалізації клінічних проявів БА, у т. ч. утрудненого дихання, задишки, а також у формуванні інших патологічних особливостей захворювання, зокрема, ГСДШ, гладком'язової дисфункції і, в кінцевому рахунку, структурних змін [5, с. 32–41]. Власне, завдяки персистуючому характеру запалення відбувається прогресування структурних змін бронхів та клінічних нападів захворювання [6, с. 789–815].

На підставі пропорційного співвідношення ефекторних клітин виділяють чотири запальні підтипи:

нейтрофільний, еозинофільний, змішаний гранулоцитарний варіанти та агранулоцитарна астма [7, с. 374–380; 8, с. 54–61]. Проте, згідно з більшістю міжнародних досліджень, виділяють еозинофільний та нееозинофільний варіанти запалення бронхів у пацієнтів, хворих на БА [9, с. 420–426; 10, с. 193–194]. Важливо відзначити, що зазначені варіанти захворювання не виключають один одного [11, с. 256–259], зокрема, при атопічній формі БА в індукованому мокротинні можна спостерігати значну кількість нейтрофілів [12, с. 2535–2541].

У школярів, хворих на тяжку персистуючу БА, значна увага приділяється можливостям використання методик визначення характеру запалення при одночасному запобіганні розвитку нападу. Так, дослідження бронхоальвеолярного лаважу, цитологічного складу біоптату та індукованого мокротиння є основними методиками, завдяки яким можливим є дослідження патологічних процесів у нижніх відділах дихальних шляхів (ДШ) при багатьох респіраторних захворюваннях [13, с. 769–781]. Водночас, труднощі об'єктивної оцінки характеру запалення ДШ пов'язані з етичними та практичними обмеженнями проведення ендобронхіальної біопсії та бронхоальвеолярного лаважу [14, с. 333–336]. Наразі, очевидно, неінвазивним методом оцінки характеру запалення ДШ надається виключна перевага, особливо в дітей. До таких належить цитологічний аналіз мокротиння, індукованого гіпертонічними [15, с. 105–112] чи ізотонічними [17, с. 1018–1024] розчинами натрію хлориду.

Механізм еозинофільної інфільтрації бронхів доведений в експерименті та пов'язаний із індукцією міграції цих ефекторних клітин під впливом інтерлейкінів 4-го, 5-го та 13-го типів, що продукуються Th-2 лімфоцитами [18, с. 1–12]. Про це свідчить підвищення рівнів вказаних медіаторів у крові пацієнтів із еозинофільним характером запалення бронхів, на відміну від нееозинофільного варіанту [19, с. 202–208]. Процеси структурної перебудови ДШ за еозинофільного характеру запалення пов'язані з впливом еозинофільних катіонних білків [20, с. 4861–4869]. Все ж еозинофільне запалення бронхів вже не розглядається як визначальна для БА характеристика змін ДШ [21, с. 1329–1336].

Патогенез нейтрофілозу ДШ, ймовірно, є багатоглибинним та достеменно не досліджений, особливо в дітей із тяжкою БА [22, с. 739–741; 23, с. 211–218].

Існує думка, що такі тригери як віруси, ліпополісахариди бактерій та озон можуть бути важливими індукторами нейтрофільної інфільтрації слизової дихальних шляхів, ніж імунологічні (зокрема, ІЛ-8) [24, с. 916–923]. Продукти нейтрофілів сприяють підвищенню судинної проникності, що безпосередньо впливає на формування ГСДШ [25, с. 2538–2545], а також обумовлює процеси від-

кладення колагену та фібротизації, що призводить до ремоделювання бронхів [26, с. 57-63; 27, с. 35-39]. Нейтрофільне запалення розглядається як одна з імунних характеристик астми, є прототипом III типу алергійної запальної реакції за участю альвеол і легеневого інтерстицію, формується за участі Th1 клітин та IgG [28, с. 3-13].

Суперечливими наразі залишаються дані літератури щодо асоціації кількісних та якісних характеристик індукованого мокротиння із тяжкістю захворювання. Так, за даними ряду авторів, кількість еозинофілів індукованого мокротиння не має взаємозв'язку з тяжкістю БА та спірометричними характеристиками [20, с. 4861-4869], проте існує й пряма протилежна позиція [12, с. 2535-2541]. Взагалі, тяжкій БА притаманна вираженіша еозинофілія та нейтрофіліоз індукованого мокротиння [29, с. 23-29].

Тяжка, резистентна до лікування БА з фенотипом нестійкого перебігу («brittle-asthma») супроводжується розвитком атопічної форми захворювання з еозинофілним паттерном запалення слизової оболонки бронхів і підвищенням функціонування еластази і альфа-1-протеїназного інгібітору. У пацієнтів цієї ж групи спостерігається вираженіше потовщення базальної мембрани, ніж у осіб без еозинофілії. Рефрактерна еозинофілія бронхів на тлі важкого персистування патології обумовлює резистентність до базисної терапії, що пропонується виділити в окремий фенотип тяжкої БА [30, с. 568-583].

Еозинофілія ДШ супроводжується частими денними та нічними симптомами, низькими значеннями ОФВ1 та летальними нападами захворювання, аніж нееозинофільний фенотип. Еозинофільний варіант запалення бронхів є більш притаманним тяжкій БА

пізнього початку, супроводжується підвищенням рівня факторів росту з відповідним потовщенням субепітеліальної базальної мембрани. Водночас, ці процеси в дітей із тяжкою БА не завжди асоціюють із підвищенням рівня IL-4 та IL-13, що трапляється в пацієнтів із легким і середньотяжким персистуванням захворювання [31, с. 487-494].

Водночас, нейтрофільний варіант, за даними літератури [32, с. 543-550], асоціює з тяжким, резистентним до терапії перебігом захворювання, частими загостреннями, «фатальними» та «нічними» варіантами БА [33, с. 529-530]. Нееозинофільний характер запалення ДШ у поєднанні з атрофічними змінами епітеліального шару вважається передумовою формування фіксованої обструкції у пацієнтів з БА [34, с. 35-38]. Механізм нейтрофіліозу у хворих на тяжку БА залишається достеменно неясним. Вірогідно встановлені взаємозв'язки рівня нейтрофілів у бронхах із матричною металапротеїназою-9. Наявність нейтрофілів у ДШ не виключає їх еозинофільної інфільтрації, а гіперсприйнятливості бронхів пов'язана із еозинофілією ДШ [35, с. 9-16].

Таким чином, еозинофільна тяжка БА раннього початку характеризується зниженою чутливістю до ГКС. Окрім того, стероїд-нечутливими виявилися нейтрофільні варіанти запалення бронхів. Еозинофілія бронхів з раннім початком БА асоціює з виразним ремоделюванням стінки ДШ та фатальними загостреннями [30, с. 487-494].

Висновки та пропозиції. Таким чином, пацієнти, хворі на тяжку персистуючу бронхіальну астму можуть мати різний цитологічний склад індукованого мокротиння, що відповідає клінічно-патофізіологічним фенотипам за характером запалення.

Список літератури:

1. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lütjvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355-360.
2. Bourdin A. Clustering in asthma: why, how and for how long? / A. Bourdin, P. Chanez // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1247-1248.
3. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? A. Bush, S. Pedersen, G. Hedlin, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 947-958.
4. Hanania N. A. Targeting Airway Inflammation in Asthma Current and Future Therapies / N. A. Hanania // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, № 4. – P. 989-998.
5. Histopathology of Severe Childhood Asthma / H. A. Jenkins, C. Cool, S. J. Szefler [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 32-41.
6. Cohn L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression / L. Cohn, J. A. Elias, G. L. Chupp // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 789-815.
7. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M-P. Oryszczyn [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 374-380.
8. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum / J. L. Simpson, R. Scott, M. J. Boylee [et al.] // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11, № 1. – P. 54-61.
9. Differences in Airway Cytokine Profile in Severe Asthma Compared to Moderate Asthma / J. Shannon, P. Ernst, Y. Yamauchi [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, № 2. – P. 420-426.
10. Pavord I. D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response / I. D. Pavord // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 193-194.
11. Fahy J. V. Eosinophilic and Neutrophilic Inflammation in Asthma / J. V. Fahy // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* – 2009. – Vol. 6. – P. 256-259.
12. IgE Modulates Neutrophil Survival in Asthma: Role of Mitochondrial Pathway / A. S. Saffar, M. P. Alphonse, L. Shan [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2007. – Vol. 178. – P. 2535-2541.
13. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults / B. Balbi, P. Pignatti, M. Corradi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30. – P. 769-781.
14. Henderson J. The search for new asthma phenotypes / J. Henderson, R. Granell, J. Sterne // *Arch. Dis. Child.* – 2009. – Vol. 94. – P. 333-336.
15. Kim C.-K. The Validity of Induced Sputum and Bronchoalveolar Lavage in Childhood Asthma / C.-K. Kim, Y. Y. Koh, Z. Callaway // *Journal of Asthma.* – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 105-112.
16. Granulocyte markers in hypertonic and isotonic saline-induced sputum of asthmatic subjects / S. Cianchetti, E. Bacci, L. Ruocco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 1018-1024.
17. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma / S. R. Barthel, M. W. Johansson, D. M. McNamee [et al.] // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2008. – Vol. 83. – P. 1-12.
18. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients / E. Truyen, L. Coteur, E. Dilissen [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 202-208.

19. Eosinophil-Derived Cationic Proteins Activate the Synthesis of Remodeling Factors by Airway Epithelial Cells / S. Pégorier, L. A. Wagner, G. J. Gleich [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 177. – P. 4861-4869.
20. Gibson P. G. Heterogeneity of Airway Inflammation in Persistent Asthma / P. G. Gibson, J. L. Simpson, N. Saltos // *Chest*. – 2001. – Vol. 119, № 5. – P. 1329-1336.
21. McDougall C. M. Neutrophil airway inflammation in childhood asthma / C. M. McDougall, P. J. Helms // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 739-741.
22. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis / J. L. Simpson, T. V. Grissell, J. Douwes [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 211-218.
23. Neutrophilic airway inflammation and association with bacterial lipopolysaccharide in children with asthma and wheezing / P. J. Hauk, M. Krawiec, J. Murphy [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2008. – Vol. 43, № 9. – P. 916-923.
24. Neutrophils Regulate Airway Responses in a Model of Fungal Allergic Airways Disease / S. J. Park, M. T. Wiekowski, S. A. Lira [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 176. – P. 2538-2545.
25. Черняев А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // *Consilium Medicum*. – 2008. – Т. 172, № 10. – С. 57-63.
26. Структурно-функциональные изменения в слизистой оболочке бронхов при хронических воспалительных заболеваниях Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко [и др.] // *Бюллетень СО РАМН*. – 2009. – № 5(139). – С. 35-39.
27. Where Asthma and Hypersensitivity Pneumonitis Meet and Differ Noneosinophilic Severe Asthma / P. Bogaert, K. G. Tournoy, T. Naessens [et al.] // *Am. J. Pathology*. – 2009. – Vol. 174. – P. 3-13.
28. T.-Leblond Inflammatory events in severe acute asthma / T.-Leblond, P. Gosset, A.-B. Tonnel. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 23-29.
29. King C. S. Clinical Asthma Syndromes and Important Asthma Mimics / C. S. King, L. K. Moores // *Respiratory Care*. – 2008. – Vol. 53, № 5. – P. 568-583.
30. Moore W. C. Severe asthma: An overview / W. C. Moore, S. P. Peters // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 487-494.
31. Steroid-Resistant Neutrophilic Inflammation in a Mouse Model of an Acute Exacerbation of Asthma K. Ito, C. Herbert, J. S. Siegle [et al.] // *Am. J. Resp. Cell and Mol. Biology*. – 2008. – Vol. 39. – P. 543-550.
32. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? A. V. Kamath, I. D. Pavord, P. R. Ruparelia [et al.] // *Thorax*. – 2005. – Vol. 60. – P. 529-530.
33. Роль клеточных и молекулярных мишеней в формировании различных паттернов воспаления при гетерогенных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы / Геренг Е. А., Суходоло И. В., Огородова Л. М. [и др.] // *Пульмонология*. – 2009. – № 5. – С. 35-38.
34. Relationship between Airways Inflammation and Asthma Severity / R. Louis, L. K. Lau, A. O. Bron [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, № 1. – P. 9-16.

Гарас Н.Н., Паладюк В.В.

Буковинский государственный медицинский университет

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Аннотация

В статье на основании анализа литературных источников показано, что пациенты, больные тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, могут иметь различный цитологический состав индуцированной мокроты, что соответствует клинико-патфизиологическим фенотипам в зависимости от характера воспаления.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, фенотип, характер воспаления бронхов.

Garas M.N., Paladyuk V.V.

Bukovinian State Medical University

INDICES OF INFLAMMATION OF THE BRONCHI IN CHILDREN SUFFERING FROM SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA

Summary

On the basis of literature analysis is shown that patients with severe persistent bronchial asthma may have a different cytological composition of induced sputum, that corresponds to the clinical and pathophysiological phenotype according to the inflammation types.

Keywords: severe asthma, phenotype, inflammation of the bronchi.