

УДК 616.23/24-007.17-053.2:616.233-002:616.22-018.73-091.8

Г.С. Сенаторова, Є.С. Ольховський, І.В. Сорокіна, О.М.Ольховська

**БРОНХІТИ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ: КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ І МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ**

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Вивчено перебіг обструктивного бронхіту в дітей раннього віку з бронхолегеневою дисплазією. Виявлені особливості морфологічного стану слизової оболонки гортані хворих, які впливають на запальний

процес дихальних шляхів, а також можуть бути предикторами формування в подальшому склеротичних змін.

**Ключові слова:** бронхіти, бронхолегенева дисплазія, морфологія, діти.

**Вступ.** Одним із найбільш розповсюджених захворювань дитячого віку є гострий бронхіт (ГБ) [2], який у силу анатомо-фізіологічних особливостей дихальної системи дитини раннього віку часто набуває обструктивного характеру. Наявність будь-якої супутньої патології з боку дихальних шляхів може негативно впливати на перебіг ГБ. Внаслідок розвитку медичної науки, удосконалення методів виходжування малюків щорічно зростає кількість дітей із діагностованою бронхолегеневою дисплазією (БЛД) [1, 6]. Як відомо, найбільш визнаним фактором розвитку БЛД є інтенсивна терапія респіраторного дистрес-синдрому та/або пневмонії новонародженого [8, 10]. Пренатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому, своєчасне використання препаратів екзогенного сурфактанта, коректність надання респіраторної допомоги, збереження водного балансу та енергетичного забезпечення з одночасним вирішенням проблеми дефіциту антиоксидантного захисту сприяло тому, що за останнє десятиліття тяжкість перебігу БЛД зазнала помітних змін у бік більш легких («м'яких») форм. Достатньо широко висвітлені питання патоморфологічних змін при БЛД, які характеризуються ураженням бронхіол, паренхіми легенів, розвитком емфіземи, фіброзу і порушенням реплікації альвеол [4, 5, 11].

Дослідженнями С.Т. Stoemaker (1984) встановлено превалювання колагену I типу при розвитку фібриозних змін у легенях [13]. Якщо питання розвитку морфологічних змін та стану слизових бронхів та легенів при БЛД у дітей вивчені достатньо широко, то досліджень щодо стану слизової оболонки гортані в таких пацієнтах доступних джерел інформації нами не знайдено. А як відомо, верхні відділи дихальних шляхів несуть особливо високе мікробне навантаження, тому що вони анатомічно пристосовані для осадження бактерій з вдихуваного повітря. У дітей раннього віку запальний процес верхніх дихальних шляхів може швидко поширюватися донизу, призводячи до розвитку бронхіту і/або пневмонії.

Тому дослідження морфологічних змін, які виникають у слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, вивчення особливостей перебігу ГБ у дітей раннього віку з БЛД є актуальною проблемою педіатрії.

**Мета дослідження.** Визначити особливості клінічних проявів обструктивних ГБ у дітей раннього віку з БЛД та вивчити морфологічні зміни в слизових оболонках гортані хворих.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено 43 дитини віком 1 міс.-2 роки, які перебували на лікуванні в обласних дитячих клінічних лікарнях м. Харкова з діагнозом гострий обструктивний бронхіт тяжкого ступеня. Виділено дві групи спостереження: першу групу склали 23 дитини, у яких ГБ проходив на тлі діагностованої БЛД (середній вік  $14,74 \pm 3,45$  міс.), другу – 20 дітей без будь-якої патології з боку дихальних шляхів ( $16,66 \pm 4,36$  міс.). Групи були однорідні за віком і статтю ( $P > 0,05$ ). У всіх дітей захворювання закінчилося повним одужанням. Одночасно з проведенням загальноприйнятих методів дослідження, дітям проводили імуногістохімічне дослідження слизової оболонки гортані.

Перед проведенням біопсії батькам дитини роз'яснювали мету проведення обстеження, була отримана письмова згода щодо її проведення. Дослідження проводили натще, використовуючи біопсійну голку, яку вводили в ротову порожнину, доводили до задньої стінки глотки і забирали матеріал для дослідження. Зразок тканини відразу поміщали в промаркований флакон з 10% нейтральним буферним розчином формаліну і відправляли на морфологічне дослідження. Будь-яких ускладнень після проведення маніпуляції не виявлено.

Біоптати слизової оболонки гортані після фіксації в 10% нейтральному формаліні заливали в целоїдин-парафін, після спиртної проводки виготовляли зрізи товщиною 5-6 мкм. Зрізи забарвлювали гістологічними методами: гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом Ван-Гізона і Малорі (Р.Лилли, 1969) [3]. Препарати досліджували за допомогою мікроскопа «Olympus» VX-41. Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах, товщиною 5-6 мкм прямим методом Кунса за методикою М. Brosnan (1979) [12]. Колагени типували моноклональними антитілами (МКА) до колагенів III і IV типів (Novocastra Laboratories Ltd.). Клітини-продуценти IgA визначали МКА до IgA (Novocastra Laboratories Ltd.). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40». Оптичну щільність імунофлуоресценції колагену

нів і ендотелію визначали за методом Губіної-Вакулік Г.І. і співав. (2009) [7] за допомогою мікроскопа "Axioskop 40" і програмного забезпечення Biostat.exe. Кількість клітин-продуцентів IgA підраховували в полі зору мікроскопа x400. Статистичний аналіз проведено за допомогою стандартного пакета програм Statgraphics та Excel.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз клінічного перебігу ГБ виявив підвищення температури тіла до 38,5-39,0<sup>0</sup> С у 18 (78,26 %) пацієнтів першої і 16 (80,0 %) – другої групи. Високу лихоманку відмічено відповідно у 3 (13,04 %) і 2 (10,0 %) дітей. При надходженні до стаціонару у всіх дітей виявляли ознаки двобічного бронхообструктивного синдрому, який характеризувався наявністю сухого частого кашлю з його подальшою трансформацією у вологий із виділенням в'язкого мокротиння, задишки. При обстеженні перкуторно виявляли коробковий легеневиий звук, аускультативно – жорстке дихання з подовженим видихом, сухі свистячі хрипи з обох боків над всією поверхнею легенів. Нами визначено, що розвиток обструктивного синдрому з перших годин хвороби призводив до дуже тяжкого перебігу, супроводжувався швидким розвитком дихальної недостатності (11-47,83 % і 8-40,0 % випадків відповідно в групах спостереження). Ці діти були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, де перебували в середньому 3,43±1,32 доби. Порівняння тривалості обструктивного синдрому в дітей із гострим розвитком хвороби і дітей із поступовим початком виявило триваліше збереження обструкції за умов гострого початку (6,55±1,56 проти 4,83±1,24 доби відповідно, p<0,05). Строки збереження обструкції в дітей першої групи були суттєво довшими і склали 7,54±2,46 доби, у той час як у дітей другої – 5,61±1,46 доби, p<0,05. У 8 (34,78 %) дітей першої і 4 (20,0 %) другої групи спостерігався хвилеподібний перебіг хвороби, тобто наявність БЛД в анамнезі сприяє формуванню затяжного перебігу ГБ.

Визначення етіологічного чинника обструктивного ГБ шляхом дослідження слизу із носоглотки виявило РС-вірусний антиген у 4 (17,39 %) і 3 (15,0 %) дітей відповідно за групами, риновірусний антиген – у 5 (21,74 %) і 3 (15,0 %), антиген парагрипу – у 4 (17,39 %) і 4 (20 %), аденовірусний антиген – у 2 (8,6 %) і 1 (5,0 %). ІФА-методом у 2 (8,7 %) дітей першої групи і 2 (10 %) дітей другої виявлені високі тит-

ри антитіл до Chlamydia pneumonia класу IgM; в аналогічній кількості хворих – антитіла до Mycoplasma pneumonia класу IgM. У 4 (17,39 %) дітей першої і 5 (25,0 %) дітей другої групи доступними нам методами дослідження визначити етіологію ГБ не вдалося.

Нами виявлені особливості реагування показників периферичної крові хворих. Незважаючи на перевагу вірусів як чинників обструктивних ГБ, зміни периферичної крові в більшості дітей характеризувалися лейкоцитозом, зсувом формули крові вліво з підвищенням вмісту паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, прискоренням ШОЕ у 15 (65,22 %) дітей першої і 13 (65,0 %) – другої групи. Лише у 4 (17,39 %) дітей першої і 3 (15,0 %) дітей другої групи мали місце лейкопенія, лімфоцитоз і моноцитоз; у решти – формула крові залишалась у межах вікової норми. Такі особливості диктують необхідність обов'язкового бактеріологічного обстеження секрету верхніх дихальних шляхів і є підставою для використання в дітей раннього віку з обструктивними ГБ антибіотиків, серед яких, на нашу думку, найбільш доцільним є використання макролідів, що зумовлено наявністю атипової флори (хламідії, мікоплазма).

Проведення імуногістохімічного дослідження біоптату гортані дітей другої групи виявило наявність у складі волокнистих структур власної пластинки слизової оболонки колагену III типу. Колаген III типу є інтерстиціальним, у нормі міститься в слизових оболонках [9]. Показник оптичної щільності імунофлюоресценції цього колагену наведено в таблиці.

У слизовій оболонці виявляються лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, тканинні базофіли і макрофаги. Серед імунних клітин виявлялися клітини – продуценти IgA (рис. 1).

Епітелій, що вкриває слизову оболонку, багаторядний циліндричний війчастий із невеликою кількістю келихоподібних клітин, розташований на тонкій базальній мембрані, яка містить колаген IV типу. Показник оптичної щільності імунофлюоресценції цього колагену наведено в таблиці. Відомо, що колаген IV типу є основним компонентом епітеліальних і судинних базальних мембран у нормі. Саме завдяки колагену IV типу базальні мембрани характеризуються механічною стабільністю і нерозчинністю.

Імуногістохімічне дослідження біоптату гортані у хворих на БЛД із МКА до колагену III ти-

Таблиця

**Оптична щільність інтенсивності імунофлюоресценції колагенів у слизовій оболонці гортані (ум. од). Відносна кількість клітин-продуцентів IgA (у полі зору x 400 в перерахунку на 100)**

Групи	Колаген III типу	Колаген IV типу	Відносна кількість клітин-продуцентів IgA
Перша (n=9)	0,367±0,03*	0,198±0,011*	5,0±0,3*
Друга (n=10)	0,211±0,04	0,153±0,016	7,0±0,6

Примітка. Вірогідність ознаки: \* – P < 0,05

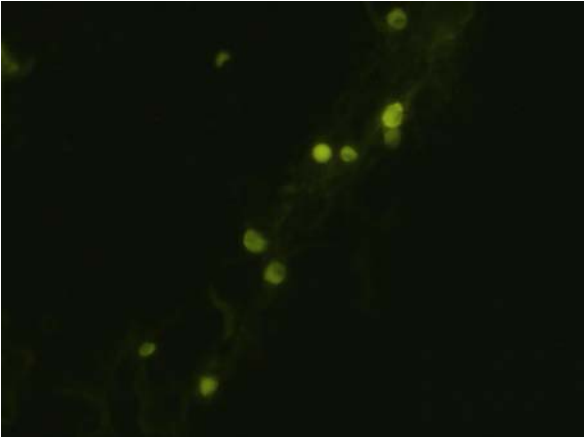


Рис. 1. Клітини-продуценти IgA в слизовій оболонці гортані дітей другої групи. Прямий метод Кунса з МКА до IgA, x400

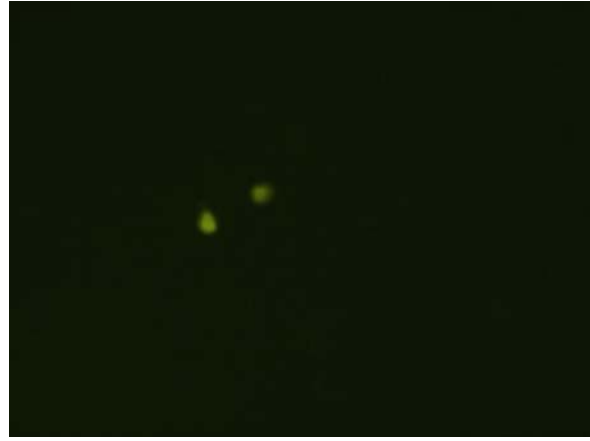


Рис. 2. Одиначні клітини-продуценти IgA в слизовій оболонці гортані при БЛД. Прямий метод Кунса з МКА до IgA, x400

пу виявило підвищений вміст, порівняно до показників другої групи, цього колагену у волокнистому компоненті слизової оболонки, про що свідчить достовірне збільшення показника оптичної щільності імунофлуоресценції препаратів (табл.). У власній пластинці слизової оболонки також виявляються лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, тканинні базофіли і макрофаги. При цьому привертає увагу дефіцит клітин-продуцентів IgA (табл., рис. 2).

При імуногістохімічному дослідженні в складі епітеліальної базальної мембрани, яка місцями була потовщеною, виявлено підвищене накопичення колагену IV типу (табл.). Такі зміни можуть призвести до порушення метаболічних процесів в епітеліоцитах, розташованих на цих базальних мембранах, що сприяє до розвитку альтеративних змін в епітелії, десквамації епітеліоцитів. У зонах потовщення базальних мембран епітелію ми виявили імунні комплекси, що містять зокрема IgA.

### Висновки

1. Таким чином, у дітей раннього віку з бронхолегеневою дисплазією частіше обструктивний гострий бронхіт розвивається поступово (56,09 %). Розвиток обструктивного бронхіту з перших годин захворювання підвищує ймовірність розвитку важкого процесу.

2. Наявність бронхолегеневої дисплазії в дітей призводить до формування важкого і несприятливого (хвилеподібного) перебігу бронхіту. Нами виявлено особливості морфологічного стану слизової оболонки гортані при бронхолегеневій дисплазії, а саме – посилене колагенотворення як інтерстиціального колагену III типу, так і колагену базальних мембран IV типу, дефіцит клітин-продуцентів IgA у власній пластинці слизової оболонки.

3. Такі зміни, на нашу думку, не тільки негативно впливають на запальний процес дихальних шляхів, але і є предикторами формування в подальшому виразних склеротичних змін, що необхідно враховувати при диспансерному нагляді за такими хворими.

### Література

1. Агашков В.С. Бронхолегенева дисплазія у новонароджених / В.С. Агашков // Пробл. сучасн. науки та освіти. – 2010. – № 4. – С. 83-86.
2. Катилів А.В. Бронхити у дітей: современные представления / А.В. Катилів, Д.В. Дмитриев // Дит. лікар. – 2012. – № 3-4. – С. 18-25.
3. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
4. Овсянников Д.Ю. Терапия и профилактика бронхолегочной дисплазии: от патогенеза к доказательной медицине / Д.Ю. Овсянников // Вопр. практ. педиатрии. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 30-40.
5. Овсянников Д.Ю. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 35-42.
6. Охотникова Е.Н. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей / Е.Н. Охотникова, О.В. Шариадзе // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5 (20). – С. 127-135.
7. Пат. 46489 Україна МПК G 01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д., Купріянова Л.С., Сидоренко Р.В.; власник ХНМУ. – u №200906730; заяв. 26.06.2009; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 4.
8. Сафонов И.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии (лекция) / И.В. Сафонов, В.А. Гребенников // Рос. ж. анестезиол. и анген. терапии. – 2000. – № 1. – С. 69-80.
9. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
10. Харченко М.В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / М.В. Харченко, Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Заболотских // Вопр. практ. педиатрии. – 2006. – № (1) 2. – С. 20-26.
11. Эммануилидис Г.К. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных / Г.К. Эммануилидис, Б.Г. Байлен; Пер. с англ. Д.В. Небиеридзе, Л.Д. Мочаловой. – М.: Медицина, 1994. – 395с.
12. Brosman M. Immunofluorescence study of formalin-fixed paraffin-embedded material / M. Brosman // Cs. patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215-220.
13. Elevated ratios of type I/III collagen in the lungs of chronically ventilated neonates with respiratory distress / C.T. Stoemaker, K.M. Reiser, B.W. Goetzman [et al.] // Pediatr. Res. – 1984 (Nov.). – Vol. 18, № 11. – P. 1176-1180.

**БРОНХИТЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ**

*A.C. Сенаторова, E.C. Ольховский, И.В. Сорокина, O.H. Ольховская*

**Резюме.** Изучено течение обструктивного бронхита у детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией. Выявлены особенности морфологического состояния слизистой оболочки гортани, которые влияют на воспалительный процесс дыхательных путей, а также могут быть предикторами формирования в дальнейшем склеротических изменений.

**Ключевые слова:** бронхит, бронхолегочная дисплазия, морфология, дети.

**BRONCHITIS IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA:  
CLINICAL FEATURES AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE  
MUCOUS MEMBRANE OF THE LARYNX**

*G.S. Senatorova, E.S. Olkhovskiy, I.V. Sorokina, O.M. Olkhovska*

**Abstract.** The course of obstructive bronchitis in infants with bronchopulmonary dysplasia was studied. The features of the morphological state of the mucous membrane of the larynx of patients were determined, which affect inflammation of the respiratory tract and may be a predictor of sclerotic changes formation in the sequel.

**Key words:** bronchitis, bronchopulmonary dysplasia, morphology, children.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 146-149

Надійшла до редакції 10.11.2014 року