

УДК 616.248-053.2:616.15

*Л.А.Іванова, С.І.Прунчак***ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМИ ГРУПАМИ КРОВІ**Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав.-проф. О.К. Колоскова)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. Проведення комплексного обстеження 56 дітей, хворих на бронхіальну астму, показало переважання еозинофільного варіанта запалення за наявності О (I), М груп крові, нейтрофільного - В(III), АВ(IV), N групової належності. У пацієнтів, хворих на бронхіальну астму з

О(I), А(II), Rh(+), MN групами крові відмічено активацію механізмів виразної атопічної реактивності як фенотипову особливість захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, групи крові.

Вступ. Бронхіальна астма в дітей стала однією з актуальних проблем алергології впродовж останніх десятиліть, що пов'язане з мультифакторним характером захворювання [9, 10]. Роль спадкової схильності в розвитку бронхіальної астми є загальновідомою, проте і сьогодні дослідження генетичних маркерів бронхіальної астми в дітей залишається одним із перспективних напрямів наукових пошуків, оскільки визначення «генетичного паспорта» дитини дозволить прогнозувати особливості перебігу астми, визначити фенотип тяжкої астми та розробити раціональні підходи до індивідуалізованого призначення базисної терапії [1,4,9].

Одним із доступних та малоінвазивних маркерів, які широко використовуються в клінічній практиці, є визначення групової належності крові. Водночас дані щодо фенотипових особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей з різними групами крові суперечливі та потребують подальшого вивчення [6,7].

Мета дослідження. Дослідити фенотипові особливості перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від груп крові для оптимізації вибору індивідуальних лікувально-профілактичних заходів.

Матеріал і методи. В умовах пульмонологічного відділення ОДКЛ №1 м.Чернівці обстежено 56 дітей шкільного віку. Всім дітям проведено комплексне клінічно-параклінічне та імунологічне обстеження I-II рівня. Клінічну оцінку тяжкості перебігу захворювання та, власне, бронхообструкції проводили в динаміці за бальною оцінкою [2], згідно з міжнародними рекомендаціями GINA-2008 [8] та Наказом МОЗ України [3]. Обчислювали індекс стимуляції еозинофілів крові (ICE) за результатами НСТ-тесту з цими гранулоцитами, як співвідношення його стимульовального до спонтанного варіанта. Аналогічно розраховували індекс стимуляції нейтрофільних гранулоцитів крові (ICH). Вміст інтерлейкіну-4 (IL-4) та загального імуноглобуліну E (IgE) у сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізатора PR2100. Усім пацієнтам також проводили внутрішньошкірні алергопроби зі стандартними небактеріальними алергенами відповідно до рекомендацій виробника.

Визначення групової належності крові за системами АВО, резус-чинником проводили за загальноприйнятими методиками [5]. Для встановлення групової належності крові за системою MN використовували реакцію аглютинації, яку виконували за допомогою типоспецифічних анти-М та анти-N сироваток. Перед дослідженням крові перевіряли специфічність і титр сироваток анти-М та анти-N [5].

У популяції обстежених дітей середній вік становив $11,8 \pm 0,3$ року, частина хлопчиків дорівнювала – 80,5%. За основними клінічними характеристиками підгрупи пацієнтів з різними групами крові виявилися зіставлюваними.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм "Statistika 5.0". З позицій клінічної епідеміології визначали атрибутивний (АР) та відносний ризик (ВР), а також відношення шансів (ВШ). Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Результати дослідження та їх обговорення. Враховуючи дані наукових джерел про вірогідність існування різних варіантів запального процесу дихальних шляхів, які зумовлюють особливості перебігу бронхіальної астми в дітей, нами проаналізовані імунологічні характеристики захворювання у вказаній когорти пацієнтів залежно від груп крові (табл. 1).

Таким чином, показник ICE мав вірогідно найменше значення в пацієнтів з О(I) групою крові ($P I; II, III < 0,05$), що свідчило про виснаження киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові в даних пацієнтів. Показники ризику зниження індексу стимуляції еозинофілів крові нижче 0,9 у.о. у дітей, хворих на бронхіальну астму, з О(I) групою крові порівняно з пацієнтами з В (III) групою крові порівнювали: відносний ризик = 1,5 [95%ДІ: 1,1-2,1] при співвідношенні шансів = 2,2 [95%ДІ: 1,2-3,9]

Серед дітей із Rh(+) та Rh(-) фенотипами крові ICE не набув вірогідної різниці. Водночас значення індексу стимуляції нейтрофільних гранулоцитів крові виявилися найменшими в дітей із В(III) та АВ(IV)

Таблиця 1

Показники індексу стимуляції нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові в дітей, хворих на бронхіальну астму з ABO, Rh фенотипами крові (M±m)

Показники імунограми крові, у.о.	Групи крові за системою ABO, Rh					
	O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	Rh(+)	Rh(-)
ICE	0,9±0,08*	1,2±0,1*	1,2±0,1*	1,0±0,2	1,1±0,07	1,0±0,1
ICH	1,7±0,1*	1,9±0,2*	1,4±0,2	1,1±0,2*	1,7±0,1	2,0±0,6

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно паралельної групи. ICE - індекс стимуляції еозинофілів крові.
ICH - індекс стимуляції нейтрофілів крові

Таблиця 2

Показники індексу стимуляції нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові в дітей, хворих на бронхіальну астму з MN антигенами крові (M±m)

Показники імунограми крові, у.о.	Групи крові за системою MN		
	N	MN	M
ICE	1,3±0,2*	1,1±0,09	0,9±0,09*
ICH	1,2±0,1*	1,7±0,1	1,8±0,3*

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно паралельної групи. ICE - індекс стимуляції еозинофілів крові.
ICH - індекс стимуляції нейтрофілів крові

групами крові, причому в останній групі пацієнтів він мав вірогідні відмінності (P I, II: IV < 0,05), що пояснювали вираженою активацією нейтрофілів за даними спонтанного варіанта НСТ-тесту, а також певним виснаженням їх відповіді на стимуляцію пірогеналом.

Виходячи з отриманих даних аналізу, можна дійти висновку, що фенотиповими бронхіальної астми є виразніша активація та подальше виснаження метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові в дітей з O(I) групою крові, що дає можливість припустити переважно еозинофільний тип запалення дихальних шляхів даної когорти осіб.

Водночас подальший аналіз показав, що можливим є й інший тип запального процесу в пацієнтів з B(III) та AB(IV) групою належності крові, які об'єднує загальний еритроцитарний антиген B, що полягає в переважній активації нейтрофільних гранулоцитів крові. Показники ризику зниження індексу стимуляції нейтрофілів крові нижче 1,1 у.о. в дітей, хворих на бронхіальну астму з B(III) групою крові порівняно з пацієнтами з O (I) групою належності дорівнювали: відносний ризик = 1,6 [95%ДІ: 0,9-2,7] при співвідношенні шансів = 2,8 [95%ДІ: 1,4-5,5].

Аналіз показників ICE та ICH, проведений серед пацієнтів з N, MN, M антигенами крові, наведений у таблиці 2.

Виходячи з результатів, наведених у табл. 2, показник ICE набував вірогідно меншого значення в представників M групи (P M:N < 0,05) та мав незначну тенденцію нижчого рівня у пацієнтів з MN фенотипом, можливо, за рахунок M-антигену. Отримані результати також підтверджувалися наявністю негативного кореляційного зв'язку між M-антигеном у хворих на БА дітей та індексом стимуляції еозинофільних гранулоцитів крові ($r = -0,3$, $p < 0,05$).

На противагу цьому, ICH в дітей з M-антигеном володів вищими показниками, ніж у хворих із N - ерит-

роцитарним антигеном (P N:M < 0,05). Отже, враховуючи отримані дані, можна висловити припущення про переважну активацію еозинофільного типу запалення в дітей з M-фенотипом, та можливого його нейтрофільного варіанта бронхіальної астми у хворих з N-антигеном.

Дослідження атопічної складової запального процесу в цих пацієнтів встановило, що вміст загального IgE в сироватці крові в дітей із різною групою належністю дорівнював: O(I) – 663,5 МО/мл, A(II) – 570,5 МО/мл, B(III) – 414,9 МО/мл, AB(IV) – 512,3 МО/мл, Rh(+) – 585,3 МО/мл, Rh(-) – 547,7 МО/мл, N – 332,3 МО/мл, MN – 650,5 МО/мл, M – 632,1 МО/мл. Середні показники вмісту загального IgE в сироватці крові перевищували нормальні значення у всіх пацієнтів, хворих на БА, проте максимальні величини спостерігали в пацієнтів із O(I), Rh(+), MN фенотипами крові.

Подальший аналіз атопічної реактивності дітей, хворих на БА, за результатами шкірної гіперчутливості негайного на уведення небактеріальних алергенів показав, що частота виявлення різко позитивних проб залежно від еритроцитарних антигенів становила: O(I) – 53,9%, A(II) – 57,2%, B(III) – 57,2%, AB(IV) – 50,0%, Rh(+) – 56,3%, Rh(-) – 50,0%, N – 40,0%, MN – 47,8%, M – 71,4% випадків. Таким чином, різко позитивні реакції негайного типу на уведення небактеріальних алергенів приблизно з однаковою частотою траплялись у дітей, хворих на БА, з різною групою належності крові, але дещо частіше їх реєстрували в дітей із M-фенотипом. Наведені дані непрямо підтверджувалися результатами корелятивного аналізу, який дозволив виявити позитивний вірогідний зв'язок наявності B(III) - антигену із різкопозитивними шкірними пробами з харчовими алергенами ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

Водночас аналіз показників вмісту IL-4 показав вірогідне зростання вмісту цього цитокіну в дітей із

A(II), Rh(+), MN фенотипами крові. Так, концентрація ІЛ-4 у сироватці крові в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від груп крові виявилася наступною: O(I) – 14,8±1,9, A(II) – 44,3±11,6, B(III) – 11,4±3,4, AB(IV) – 18,2±0,2, Rh(+)- 27,5±9,8, Rh(-) – 13,2±1,8, N – 11,6±1,4, MN – 37,1±8,4, M – 15,2±2,3 пг/мл.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень імунологічних показників запалення в дітей, хворих на бронхіальну астму з різними еритроцитарними антигенами, відзначено, що переважання еозинофільного варіанта запального процесу притаманне пацієнтам з O(I), M групами крові. Реагінові механізми з ІgE-залежними процесами властиві дітям, хворим на бронхіальну астму, за наявності O(I), A(II), Rh(+), MN фенотипів крові. Нейтрофільний варіант запального процесу дихальних шляхів встановлено в дітей із B(III) та AB(IV) групами крові, які об'єднує загальний еритроцитарний антиген B, та за наявності N-антигену.

Висновки

1. Дітям із різною групою належністю крові, що страждають на бронхіальну астму, притаманні фенотипові особливості перебігу захворювання.

2. У дітей, хворих на бронхіальну астму, за наявності O (I), M еритроцитарних антигенів встановлено переважання еозинофільної ланки запального процесу з ознаками виснаження киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові і низьким вмістом у сироватці ІЛ-4.

3. У пацієнтів з O(I), A(II), Rh(+), MN групами крові відзначено активацію атопічних ІgE-залежних механізмів із підвищенням вмісту загального ІgE та/або ІЛ-4 у сироватці крові, розвитком різкопозитивних шкірних реакцій на введення небактеріальних алергенів.

4. За наявності B(III), AB(IV), N груп крові в пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, виявлене переважне залучення нейтрофіл-опосередкованих

механізмів запального процесу дихальних шляхів, що у 2,8 раза збільшує шанси виснаження здатності цих клітин до «респіраторного вибуху».

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні генетичних маркерів, що зумовлюють тяжкість перебігу бронхіальної астми, особливості запальних процесів в дихальних шляхах, індивідуальної відповіді на лікування.

Література

1. Баранов В.С. Геномика и фармакогенетика в профилактике и лечении некоторых распространенных заболеваний у детей / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2004. – Т.3, №6. – С. 57-61.
2. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста / [Безруков Л.А., Нечитайло Ю.Н., Червко С.А., и др.]; под ред. А.Ф.Мозолева. -Черновцы, 1989.-23с.
3. Протокол диагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р.
4. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П.Пузырев // *Мед. генетика.* – 2008. – №9. – С. 3-9.
5. Туманов А.К. Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств / Туманов А.К. -М.: Медицина, 1975.- 380 с.
6. Bottini N. Atopic and nonatopic asthma in children / N. Bottini, F. Ronchetti, F. Gloria-Bottini [et al.] // *J.Asthma.* – 2005. – Vol.42,№1. – P. 25-28.
7. Bottini N. MN blood groups and asthma onset / N. Bottini, F.Ronchetti, M.P.Villa // *Lancet.* – 2000. – Vol.356,№5. – P.506-509.
8. Global initiative for asthma // *Pocket guide for asthma management and prevention.*-2008. - 30p.
9. Martinez F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal / F.D. Martinez // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol.29. – P. 179-184.
10. Singh A.M. Asthma exacerbations: Aetiology/ A.M. Singh, W.W.Busse// *Thorax.* – 2006. - №61. – P.809-816.

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ГРУППАМИ КРОВИ

Л.А. Иванова, С.И. Прунчак

Резюме. Проведенное комплексное обследование 56 детей, больных бронхиальной астмой, показало преобладание эозинофильного варианта воспаления при наличии O(I), M групп крови, нейтрофильного – B(III), AB(IV), N групповой принадлежности. У пациентов, больных бронхиальной астмой с O(I), A(II), Rh(+), MN группами крови отмечено активацию механизмов выраженной атопической реактивности как фенотипическую особенность заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, группы крови.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN WITH DIFFERENT BLOOD GROUPS

L.A. Ivanova, S.I. Prunchak

Abstract. Carrying out a complex examination of 56 children afflicted with bronchial asthma has shown a predominance of the eosinophilic variant of inflammation in the presence of O(I), M blood groups, the neutrophilic one - B(III), AB(IV), N group dependence. An activation of the mechanisms of marked atopic reactivity as a phenotypic feature of the disease has been marked in patients, suffering from bronchial asthma with O(I), A (II), Rh (+), MN blood groups.

Key words: bronchial asthma, children, blood groups.

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.16-18.