

В.А.Исаков, Л.М.Цыбалова, Л.А.Жербина, М.Г.Шаманова, Е.Б.Чепик

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ОРЗ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОНИЯМИ

Научно-исследовательский институт гриппа РАМН, Санкт-Петербург

BLOOD GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA-COMPLICATED INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY DISEASE (ARD)

V.A.Isakov, L.M.Tsybalova, L.A.Zherbina, M.G.Shamanova, Ye.B.Chepik

Summary

Distribution rates of blood genetic markers (antigens of ABO- and HLA- systems) have been evaluated. The study results obtained among 119 patients with severe influenza and ARD forms are presented. It was found that in patients hospitalized during influenza A epidemic HLA-B8 and A(II) blood group antigens predominated. A(II) blood group antigens were registered more frequently in patients with confluent pneumonia than in ones with local pneumonia (51.3% and 28.2%, respectively); HLA-B8 antigens were registered near 3 times less frequently in confluent pneumonia patients than in local pneumonia ones (5.6% and 18%, respectively).

Резюме

Представлены данные изучения частоты распределения генетических маркеров—антигенов систем АВО и HLA среди 119 госпитализированных больных с тяжелыми формами гриппа и ОРЗ. Выявлено, что среди больных, госпитализированных в период эпидемий гриппа А преобладали носители антигенов А(II) и HLA-B8. Среди больных сливными пневмониями достоверно чаще, чем среди больных очаговыми пневмониями, встречалась вторая группа крови (51,3% против 28,2%) и в 3 раза реже антиген HLA-B8 (5,6% против 18,0%).

Клинико-генеалогические исследования последних лет выявили существенное влияние генетических факторов на развитие хронических неспецифических заболеваний легких, появление обструктивного синдрома, тяжесть и продолжительность воспалительных процессов в бронхах и легких. По данным разных авторов, отягощенная наследственность отмечается у 20—52% больных рецидивирующими или хроническими пневмониями, тяжелое течение болезней легких в 6 раз чаще имеет место у лиц с отягощенным семейным анамнезом, чем у больных с благоприятным фоном. Имеющаяся литература по этому вопросу обобщена и проанализирована в монографии под редакцией А.Г.Хоменко [5].

Наследственная предрасположенность реализуется через различные механизмы, в том числе через некоторые генетически детерминированные функции бронхолегочного аппарата [1,10], а также особенности иммунного реагирования на инфекционные агенты [9]. С точки зрения последнего положения особый интерес как генетические маркеры представляют антигены системы HLA, которые принимают непосредственное участие в распознавании чужеродных антигенов, в кооперации лимфоидных клеток в процессе иммунного ответа, в цитотоксичности и др.

Генетические маркеры крови, наряду с семейным анамнезом, могут существенно помочь в определении групп риска развития хронических заболеваний легких и тяжести течения острых заболеваний бронхолегочного аппарата.

Задачей настоящей работы являлось изучение возможной связи антигенов систем АВО и HLA с тяжестью и характером течения острых пневмоний.

Под клиническим наблюдением находились 119 больных (84 мужчины и 35 женщин), госпитализированных в стационар в разные сезоны года с диагнозами грипп или ОРЗ — 12 человек, острая очаговая пневмония — 54 человека и сливная пневмония — 53 человека. Возраст госпитализированных больных 17—64 года. У 100 больных с целью определения этиологии заболевания были собраны парные сыворотки крови и исследованы в реакции связывания комплемента с антигенами вирусов гриппа А(H1N1 и H3N2), В, респираторно-синцитиального (РС), аденовирусов и микоплазмы пневмоний, а также в реакции торможения гемагглютинаций с антигенами актуальных вирусов гриппа А и В и парагриппа 1, 2, 3 типов.

Определение антигенов гистосовместимости (системы HLA) проводили микрометодом в реакции комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности [2] в лаборатории

Частота встречаемости отдельных антигенов HLA и ABO у больных острыми респираторными заболеваниями и пневмониями различной этиологии (%)

Маркеры крови	Грипп А			Микоплазменная инфекция	Аденовирусная инфекция	Частота антигена в популяции (Зарецкая Ю.М., 1983)
	в эпидемический период	в межэпидемический период	всего			
HLA-A19	7,4	18,2	12,2	6,2	10,5	31,4
HLA-B8	22,2*	0,0	12,5	12,5	2,7	13,1
HLA-B40	22,2**	4,7	14,6	9,4	2,7	14,0
A(II)	58,8***	26,1	40,0	34,8	40,0	34,4
B(III)	0,0	39,1	22,5	21,7	26,7	24,4

Примечание. Звездочка — $t=3,37$; $p=0,999$; две звездочки — $t=4,22$; $p=0,999$; три звездочки — $t=2,11$; $p=0,966$.

иммуногематологии НИИ гематологии и переливания крови.¹ Панель антилимфоцитарных сывороток имела специфическую направленность к 15 антигенам локуса А и 18 — локуса В. Группы крови определяли по общепринятой методике.

Достоверность полученных результатов оценивали методом углового преобразования Фишера [6].

Основными этиологическими агентами заболеваний у обследованных лиц являлись вирусы гриппа А — 58%, аденовирусы — 44% и микоплазма пневмонии — 31% (данные приводятся с учетом ассоциированных форм инфекции). Наибольшая доля моноинфекций приходилась на аденовирусы — 8% от числа обследованных, грипп А составлял — 7%, остальные — от 2 до 5%. РС-вирусы самостоятельно не вызывали заболеваний.

Частота встречаемости антигенов HLA и ABO в целом среди обследованных больных была аналогичной частоте в популяции. Также не было различий в распределении большей части антигенов гистосовместимости среди больных с разной этиологией заболеваний. Неравномерным было распределение лишь отдельных антигенов. Так, среди госпитализированных больных в 3 — 5 раз реже по сравнению с популяцией встречался антиген HLA-A19, особенно при заболеваниях, вызванных аденовирусами и микоплазмой пневмонии (табл.1). Среди лиц с заболеваниями аденовирусной природы в 4 раза меньше было носителей антигенов HLA-B8 и B40, что может быть следствием большей устойчивости к этим инфекциям носителей данных антигенов или более легкого у них течения заболевания, при котором не требуется госпитализация. В наших прежних наблюдениях частота аденовирусной и микоплазменной инфекций с этими антигенами HLA не ассоциировалась [8].

Сероконверсии к гриппу А отмечались у больных, госпитализированных как в эпидемический, так и в межэпидемический периоды. В целом, в группе больных гриппом А частота встречаемости антигенов систем HLA и ABO была такой же, как и в популяции, но при отдельном анализе распределения антигенов у заболевших во время эпидемий и в межэпидемичес-

кие периоды обнаружены достоверные различия в частоте встречаемости антигенов HLA-B8, A(II) и B(III). Антигены HLA-B8 и A(II) преобладали у заболевших в период эпидемий гриппа, соответственно 22,2 и 58,8% против 0 и 26,1%, а антиген B(III) — у заболевших в межэпидемический период (0 и 39,1%) (см.табл.1). Факт неодинаковой восприимчивости к гриппу А лиц с различными группами крови отмечают многие исследователи, хотя однозначного мнения до сих пор не сформировалось. Наибольшую ценность, с нашей точки зрения, представляет анализ, проводимый с учетом эпидемического периода и вирулентности циркулирующих штаммов. При таком подходе выявлено, что лица с B(III) группой крови чаще болеют в эпидемии, вызванные новыми подтипами вируса гриппа А [7,11], а индивиды с A(II) антигеном больше поражаются в эпидемии, вызванные повторно циркулирующими вирусами гриппа [3]. Наши наблюдения были выполнены в эпидемии, вызванные "старыми" вариантами вирусов А/Н3N2 и А/Н1N1, чем, вероятно, и можно объяснить большую долю больных с антигеном A(II).

В прежних наблюдениях была выявлена положительная корреляция между восприимчивостью к гриппу А с антигеном HLA-B8 [8], что подтверждается и настоящим исследованием, когда в период эпидемий гриппа среди госпитализированных больных антиген HLA-B8 встречался в несколько раз чаще, чем среди больных в межэпидемический период. Хотя в обеих группах больных отмечены сероконверсии к вирусу гриппа А, вполне вероятно, что в межэпидемический период первопричиной значительной части заболеваний были другие возбудители, а гриппозная инфекция либо присоединилась позже, либо явилась результатом активации латентного вируса. Сравнение двух групп больных — с очаговыми и сливными пневмониями выявило, что антиген HLA-B8 преобладает в группе больных сливной пневмонией с локальными изменениями в легких. В этой группе антиген B8 встречался в 18%, а среди больных сливной пневмонией — в 5,6% ($p<0,95$) (табл.2).

¹ Сотрудникам лаборатории А.С.Беркас и И.Б.Семилюцкой выражаем благодарность за проведение исследований.

Таблица 2

Распределение антигенов системы HLA среди больных пневмониями (%)

Система HLA	Пневмонии		Распределение антигенов в популяции (Ю.М.Зарецкая 1983)
	очаговая n _A =53 n _B =50	сливная n _A =53 n _B =52	
A1	22,6	47,2	19,1
A2	60,4	47,2	48,5
A3	18,8	39,6	27,7
A9 (A23+A24)	20,8	20,8	22,3
A10 (A25+A26)	18,8	24,6	11,4
A11	17,0	18,8	12,9
A19	9,4	9,4	31,4
A28	1,9	1,8	8,0
A32	1,9	0,0	н/д
Blank	28,4	17,0	н/д
B5	18,0	13,0	16,0
B7	34,0	28,0	26,0
B8	18,0*	5,6	13,1
B12	14,0	20,6	21,1
B13	8,0	7,4	10,0
B14	8,0	3,8	6,6
B15	12,0	13,0	10,9
B16	10,0	5,6	9,7
B17	10,0	5,6	9,4
B18	12,0	11,2	10,6
B21	2,0	7,4	6,0
B22	6,0	11,2	5,1
B27	6,0	3,8	10,9
B35	12,0	18,6	16,0
B40	8,0	7,4	14,0
B41	4,0	5,6	3,1
Blank	18,0	26,2	н/д

Примечание. n — число обследованных; н/д — не делали; Звездочка — $t=2,01$; $p=0,954$.

К настоящему времени накоплен фактический материал об особенностях иммунного ответа у лиц с антигеном В8 и, соответственно, с гаплотипом HLA-A1-B8-DR3. Этот гаплотип характеризуется, с одной стороны, меньшей концентрацией иммуноглобулинов класса А в крови и секретах, что располагает к повышенной заболеваемости, а с другой — большей реактивностью и большим количеством В-лимфоцитов по сравнению с индивидами, не имеющими этих тканевых антигенов, а также — изменением соотношения клеток Т4 и Т8 за счет снижения субпопуляции Т-супрессоров и увеличения Т-хелперов, что выражается в интенсивном гуморальном ответе [11]. Последнее, вероятно, и является фактором, препятствующим генерализации воспалительного процесса в легких. Маркером более тяжелого заболевания среди контингента обследованных больных был антиген А(II), который достоверно преобладал в группе больных сливными пневмониями — 51,3% против 28,2% в

Таблица 3

Распределение антигенов среди больных пневмониями (%)

Система АВО	Пневмонии		Распределение антигенов в популяции (П.Д.Косяков)
	очаговая n=39	сливная n=39	
O(I)	38,5	23,1	31,9
A(II)	28,2	51,3*	34,4
B(III)	30,7	20,5	24,4
AB(IV)	2,6	5,1	8,8

Примечание. n — число обследованных; Звездочка — $t=2,1$; $p=0,964$.

группе больных очаговыми пневмониями. Соответственно, лица с группами крови O(I) и B(III) среди больных сливными пневмониями встречались реже, чем в популяции (табл.3). По данным ряда авторов, лица с геном А(II) относятся к группе повышенного риска по тяжести течения и развитию хронических бронхолегочных заболеваний [4,5].

Таким образом, частота встречаемости антигенов HLA и АВО среди больных, госпитализированных с тяжелыми формами гриппа и ОРЗ, осложненными пневмониями, была аналогичной распределению в популяции. Различия отмечены среди больных, госпитализированных в эпидемический и межэпидемический периоды. В период эпидемий гриппа среди больных преобладали носители антигенов А(II) и HLA-B8, межэпидемические периоды — носители B(III). Маркером более тяжелого течения пневмонии — сливной — был антиген А(II), а антиген HLA-B8 в этой группе больных встречался достоверно реже, чем среди больных очаговой пневмонией, и реже, чем в популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалов С.М., Казначеева Л.Ф. Генетические аспекты регуляции тонуса бронхов // Всесоюзный съезд медицинских генетиков, 1-й. — М., 1983. — С.74—75.
2. Иммунологический подбор донора и реципиента при переливании крови, ее компонентов и трансплантациях костного мозга: Метод. рекомендации. — Л., 1979.
3. Карпова Л.С., Попова Т.Л., Олейникова Е.В. и др. Значение лиц с разными группами крови в эпидемическом процессе гриппа типа А // Журн. микробиол. — 1982. — № 11. — С.86—90.
4. Нисевич Л.Л. Генетические факторы риска развития бронхолегочных болезней и персистирующей вирусной инфекции // Педиатрия. — 1987. — № 1. — С.21—26.
5. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г.Хоменко. — М.: Медицина, 1990.
6. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968.
7. Фролов В.К. Восприимчивость к гриппу людей, отличающихся по изоантигенному составу крови в различные периоды активности возбудителя // Вирусы и вирусные заболевания. — Киев, 1990. — Вып. 4. — С.28—30.
8. Цыбалова Л.М., Попова Т.Л., Карпунин Г.И. Антигены системы HLA у лиц с различной восприимчивостью к возбудителям острых респираторных заболеваний // Журн. микробиол. — 1989. — № 10. — С.64—68.

9. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология.— Л.: Медицина, 1988.
10. Mackenzie J.S., Femmel P.J. The effect of ABO blood groups on the incidence of epidemic influenza and on the response to live attenuated and detergent split influenza virus vaccines // J. Hyg. (Camb.).— 1978.— Vol.80, № 1.— P.21—30.
11. McCombs C.C., Michalski J.P., deShazo R. et al. Immune abnormalities associated with HLA-B: Lymphocyte subsets and functional correlates // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1986.— Vol.39, № 1.— P.112—120.
12. Kawakami Y., Shida A., Yamamoto H., Yoshikawa T. Pattern of genetic influence on pulmonary function // Chest.— 1985.— Vol.87, № 4.— P.507—511.

Поступила 27.08.93.

© ЛЕШУКОВИЧ Ю.В., 1994

УДК 616.24-036.12-036.21

Ю.В.Лешукович

ТИПОВАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ХНЗЛ У ВЗРОСЛЫХ

THE TYPICAL EPYDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF GENERAL ENTITIES OF CNPD IN ADULTS

Y.V.Leshukovich

S u m m a r y

The clinical and epydemiological content of diagnostic terms classifying chronic nonspecific pulmonary diseases keeps on acute discussions. In some countries, diagnosises like "chronic obstructive bronchitis" and "chronic asthmatic bronchitis" are given up.

During 5 years, skilled pulmonologists observed 10 346 patients with bronchial asthma and with three basic entities of chronic bronchitis respecting to International Disease Classification of the IX and X edition. Study conditions were identical for patients with different diagnosises, that allows to concider the disease character as the cause of epydeniologic differences. Epydemilogic characteristics of chronic nonobstructive bronchitis (simple, mucus-mattery), chronic obstructive bronchitis, and bronchial asthma are different cardinally and they existance as independent nosologic forms is right. The diagnosis "chronic obstructive bronchitis" gathers the unhomogenous group of patients which allow to consider on epydemilogic signs the part of themselves as bronchial asthma ones; the other part of the patients may be related to onset forms of chronic obstructive bronchitis (COB), and most of them differs both from asthma and other forms of chronic bronchitis. The validity of the division of chronic asthmatic bronchitis as a nosologic form demands the additional study of the long time dynamics of clinical signs and the prognosis.

Р е з ю м е

Клиническое и эпидемиологическое содержание диагностических терминов, классифицирующих хронические неспецифические заболевания легких, продолжает вызывать острые дискуссии. В ряде стран перестали применять диагнозы "хронический обструктивный бронхит" и "хронический астматический бронхит".

В течение 5 лет опытные пульмонологи наблюдали 10 346 больных бронхиальной астмой и тремя основными формами хронического бронхита, соответствующими Международной Классификации Болезней IX и X пересмотров. Условия наблюдения для больных с разными диагнозами были идентичными, что позволяет считать причиной эпидемиологических различий между ними характер самих заболеваний. Эпидемиологические характеристики хронического необструктивного бронхита (простого, слизисто-гнойного), хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы кардинально различны и их существование в качестве самостоятельных нозологических форм оправдано. Диагноз "хронический астматический бронхит" объединяет неоднородную группу больных, часть которых по эпидемиологическим признакам можно отнести к бронхиальной астме, другую часть — к начальным формам хронического обструктивного бронхита, и наибольшая часть отличается как от астмы, так и от других форм хронического бронхита. Обоснованность выделения хронического астматического бронхита в нозологическую форму требует дополнительного изучения долгосрочной динамики клинических проявлений и прогноза.

Диагностика хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и их отличия друг от друга основываются на совокупности симптомов и проявлений болезни, присущих большинству больных и представ-