

УДК 616

© М. Нагервадзе, Л. Ахвледиани, 2010.

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ГРУППОВЫХ АНТИГЕНОВ СРЕДИ ИНФИЦИРОВАННЫХ ГЕПАТИТОМ “В” И “С” И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

М. Нагервадзе, Л. Ахвледиани

*Батумский государственный университет, Грузия.*

### PECULIARITIES OF SPREADING OF ERYTHROCYTE GROUP ANTIGENS IN PATIENTS INFECTED BY HEPATITIS B AND C AND IN HEALTH PERSONS

M. Nagervadze, L. Akhvlediani

#### SUMMARY

The causation between presents of erythrocyte group antigens of ABO system and hepatitis B and C infection is investigated. The hepatitis B infection is typical for persons with antigens of A(II) phenotype group, RhD factor, antigen C in heterozygote (Cc) homozygote (CC) variants, and CDe. The persons with antigen C in heterozygote and homozygote variants are also expose to danger of hepatitis C infection.

Relative tolerances to hepatitis B and C infection have persons with ccddee, ccDee, Cde and cDE phenotypes, to hepatitis B infection – persons with cDe phenotype.

### ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ЕРИТРОЦИТАРНИХ ГРУПОВИХ АНТИГЕНІВ МІЖ ІНФІКОВАНИХ НА ГЕПАТИТИ В І С ТА ЗДОРОВИХ ДОНОРІВ

М. Нагервадзе, Л. Ахвледиани

#### РЕЗЮМЕ

Вивчено зв'язок між еритроцитарними антигенами системи АВО та вірусними (В і С) гепатитами. Встановлено, що до інфікування гепатитом В схильні носії А(II) фенотипної групи, RhD фактору, антигену С як у гетерозиготному (Cc), так і особливо у гомозиготному (CC) варіантах, а також CDe гаплотипу. Носії антигену С як у гетерозиготному, так і у гомозиготному варіантах схильні до інфікування вірусом гепатиту С.

Відносну стійкість до інфікування вірусами гепатитів В і С виявляють носії фенотипів ccddee, ccDee, Cde і cDE. Носії фенотипу cDe не часто зустрічаються серед інфікованих гепатитом В.

**Ключевые слова:** антигены, гепатит, доноры.

В настоящее время выделяют около 25-ти эритроцитарных групповых систем, в которых объединены около 300 антигенов [1,2]. С клинической точки зрения самыми значительными являются АВО, Rh, Kell, MNSs и др. системы. Основное значение эритроцитарных групповых антигенов ассоциируется с иммунным своеобразием организма. Особую роль они играют в трансфузиологии [3], эпидемиологии [4] и трансплантологии [5, 6]. Также отмеченные системы имеют значение с точки зрения изучения генетики человека [7, 8], в особенности его популяционных своеобразий [9, 10, 11].

В литературе [12, 13, 14, 15, 16] встречаем множество материалов, указывающих на связь групповых антигенов крови с различными патологиями.

Особенно большой интерес вызывает ассоциация групповых антигенов с вирусными гепатитами,

потому что это широко распространенная инфекция человека. Почти одна треть человеческой популяции заражена гепатитом В (ГВ). Каждый год 1 миллион человек умирает от этой болезни. Гепатитом С заражена 0,5- 2% всемирной популяции [17, 18]. Кроме того, Грузия относится к территории с высокой эндемичностью ГВ, риск заражения этой инфекцией в течение жизни составляет более 60% [19, 20].

В литературе очень скудны данные по мировому масштабу ассоциации групп крови с вирусными гепатитами [21, 22], а для региона вообще не существуют.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили пробы крови (эритроциты, сыворотки), 90 человек, инфицированных вирусными гепатитами (47 HBS-Ag -positive,

40 HCV-Ag -positive, 3 HBS и HCV -positive). В качестве контрольной группы использована популяция здоровых лиц. В работе использованы общепринятые методы иммуносерологического исследования эритроцитов и сывороток крови. Для определения антигенов системы применяли экспресс-метод с универсальными моноклональными антителами. В работе использованы тест-системы со специфичностью анти-AB, -B, -A, -D, -CD(G), -C, -c, -E, -Ce, -e, -K, -M, -N (ООО «Гемостандарт», Москва), стандартный 0(I), A(II), B(III) эритроциты и сыворотки.

Вычисление частоты генов АВ0 проводили, по формулам, предложенным F. Bernstein для трехаллельных генетических систем. Частоты генов 0, А и В в данном случае принято обозначать буквами  $r, p$  и  $q$ .

$$r = \sqrt{O}; \quad p = 1 - \sqrt{A+O}; \quad q = 1 - \sqrt{B+O}$$

где 0, А и В – частоты лиц с группами 0(I), А(II) и В(III) в долях единицы соответственно.

Частоту генов и гаплотипов системы Rh рассчитывали, используя следующие формулы:

$$D = 1 - \sqrt{dd}; \quad C = 1 - \sqrt{cc};$$

$$E = 1 - \sqrt{ee}; \quad c = 1 - \sqrt{CC};$$

$$e = 1 - \sqrt{EE},$$

где  $D, C, E, c, e$  – частоты генов,  $dd, cc, ee, CC$  и  $EE$  – частота соответствующих фенотипов в долях единицы соответственно. Расчеты частоты гаплотипов системы Rh проводили по формулам, предложенным А. Е. Mouran

$$cde = \sqrt{ccddee}; \quad Cde = \frac{Ccddee}{2cde};$$

$$cdE = \frac{ccddEe}{2cde}; \quad cDe = \frac{ccDee}{2cde};$$

$$cDE = \sqrt{ccDEE + cdE^2} - cdE;$$

$$CDe = \sqrt{CCDee + Cde^2} - Cde;$$

$$CDE = \frac{CCDEe}{2(CDe + cde)}$$

где  $ccddee, Ccddee, ccddEe, ccDee, CCDee$  и  $ccDEE$  – частота соответствующих фенотипов в долях единицы.

Частоты аллелей RhD, d и K, k вычисляются следующим образом:

$$q = \sqrt{\frac{n_{aa}}{N}} \quad p = 1 - q$$

где  $n_{aa}$  – число гомозиготных по рецессивному гену ( $dd, da, kk$ ), N – объем выборки.

Вычисление частоты генов MN проводили, по формулам:

$$P = \frac{n_A + \frac{1}{2}n_{AB}}{N} \quad q = \frac{n_B + \frac{1}{2}n_{AB}}{N}$$

Где  $n_a$  – число лиц с фенотипом M;

$n_{AB}$  – число лиц с фенотипом MN;

$n_B$  – число лиц с фенотипом N.

При подсчете частоты антигенов и генов учитывали ошибку по формуле:

$$M = \sqrt{P(100 - P)/n},$$

где P – частота антигена в %, n – количество обследованных в выборке [23].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На поверхности эритроцитов больных гепатитом В лиц почти 1,4 раза чаще, чем у здоровых, экспрессирован антиген А (рисунок 1).

В случае 0(I) группы зафиксирована альтернативная картина. Последний антиген с высокой частотой распространен в контрольной группе и как бы определяет иммунную стойкость организма к инфицированию гепатитом В и С.

Наши данные по А(II) группе и ГВ совпадают с данными Кианго и его сотрудников [21].

Имеются данные С. И. Донскова и соавт. [24] о том, что среди лиц с фенотипом А(II) достоверно чаще встречаются слабые продуценты интерферона, что, возможно, также отчасти может объяснить повышенную подверженность лиц этого фенотипа инфекционной патологии.

А.В.Кузнецовым с соавт. [14] была предложена теория «антигенной мимикрии», по которой этиологическим фактором может являться инфекционный агент, имитирующий в антигенном отношении факторы А и/или В системы АВ0.

Полученные данные дают возможность считать 0(I) группу «защитным знаком» в отношении инфицирования к инфицированию гепатитом В и С.

Эту мысль усиливает и тот факт, что, по сравнению с донорами, АВ(IV) фенотипная группа встречается в 3,2 раза чаще у инфицированных гепатитом В и в 2,5 раза – у инфицированных гепатитом С.

По сравнению с донорами у инфицированных гепатитами В и С было замечено увеличение концентраций  $p$  и  $q$  аллелей.

Достоверна в 1,7 раза более высокая, чем в контроле, концентрация  $q$  аллели в популяции, инфицированной гепатитом В. Зато в популяции доноров намного больше концентрация  $r$  аллели (рисунок 2). Это свидетельствует о резистентности носителей  $r$  аллели и повышенной чувствительности носителей  $p$  и  $q$  аллелей к инфекции.

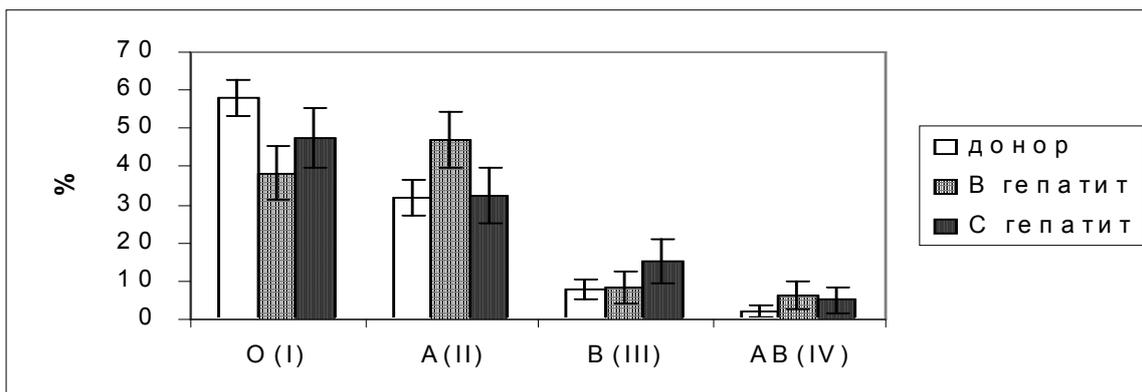


Рис. 1. Распространенность ABO фенотипов у доноров и инфицированных гепатитами В и С.

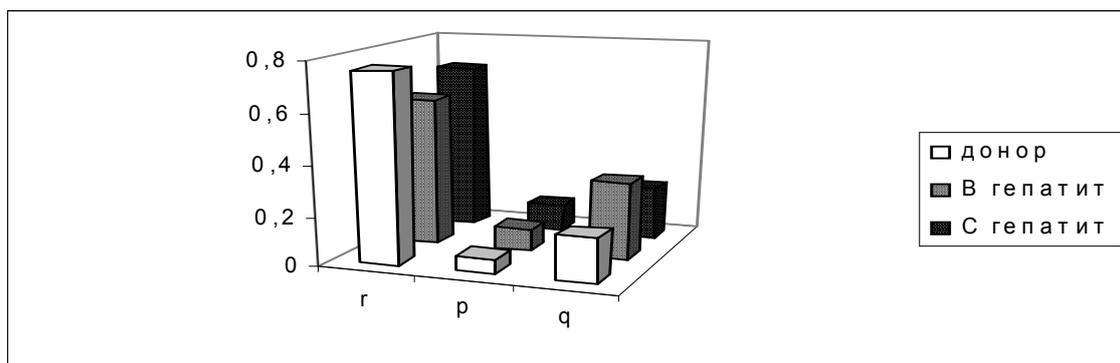


Рисунок 2. Частота r, p, q аллелей у доноров и инфицированных вирусными гепатитами.

Выявлена также связь гепатита В с одним из важных факторов Rh системы, минорным D фактором. В сравнении с контрольной группой у инфицированных лиц была замечена высокая частота распространения D антигена. Соответственно, у них высока

концентрация r аллели. Можно сказать, что носительство D аллели и экспрессия антигена D на поверхности эритроцитов как бы определяет склонность к заболеванию (рисунок 3).

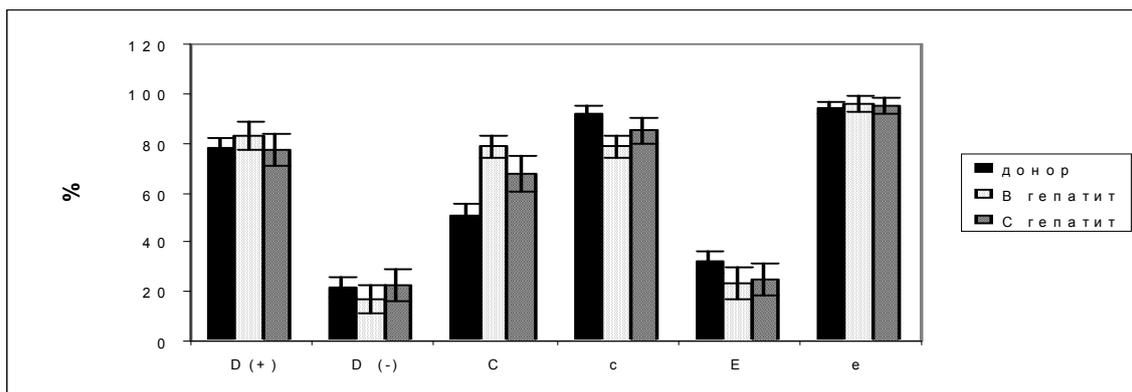


Рисунок 3. Частота распространения антигенов Rh системы у доноров и у инфицированных вирусным гепатитом.

У лиц, инфицированных гепатитами С и особенно В, высок процент носительства антигена С (рисунок 4). Частота распространения E антигена и концентрация соответствующей аллели у доноров выше, чем у инфицированных. Можно предположить, что носители E аллели сохраняют стойкость к

инфицированию. В большей степени подвержены инфицированию лица, на мембране эритроцитов которых экспрессированы С и D антигены. СС генотип в значительной степени подвержен инфицированию гепатитом В. У инфицированных этим вирусом отмеченный генотип встречается 2,1 раза чаще, чем

у доноров. У них также высок удельный вес гетеро- зиготного положения этого же гена (Cc).

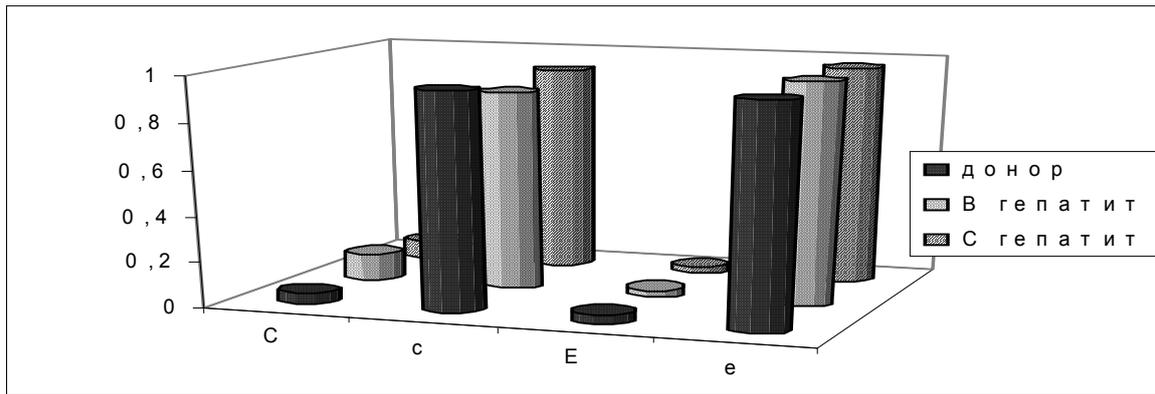


Рис. 4. Концентрация p(C) и q(c), p(E) и q(e) аллелей у больных вирусным гепатитом и у доноров.

Отмеченный генотип с еще большей частотой представлен у инфицированных гепатитом С. А рецессивная гомозигота (cc) наоборот, в большей степени встречается у доноров и характеризует опреде-

ленную резистентность к инфицированию. Склонностью к инфицированию характеризуется Ee генотипная группа (рисунок 5). А у носителях EE доминантных гомозиготных групп инфицирование вирусным гепатитом снижено.

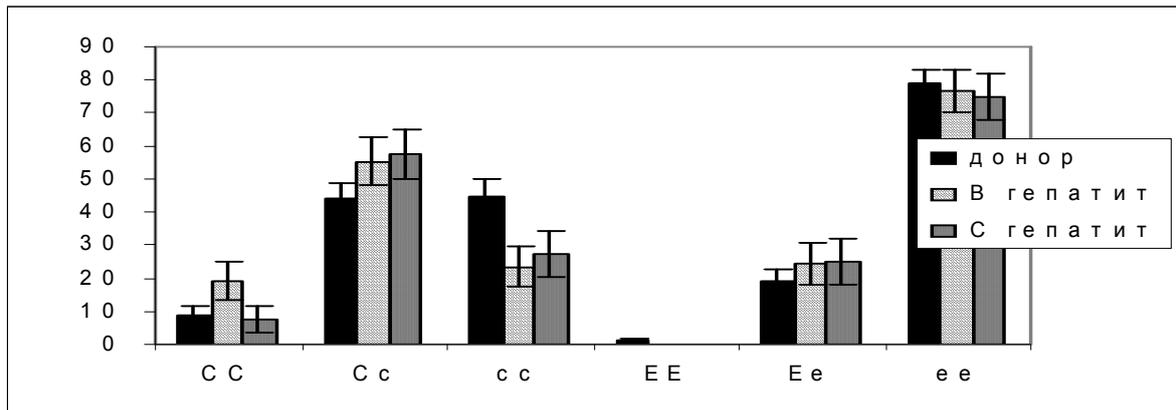


Рисунок 5. Частота распространений CC, Cc, cc, EE, Ee, ee генотипов у больных вирусными гепатитами и у доноров.

При исследовании фенотипов Rh системы у инфицированных гепатитами выявлено семь фенотипных групп – CcDEe, CCDee, CcDee, ccDEe, ccDee, Ccddee и ccddee. В то же время, ccDEE фенотип представлен только в контрольной группе (доноры). Вы-

явилась относительная стойкость фенотипов - ccDEe, ccDee к заболеванию. Фенотип ccddee в 2-3 раза чаще представлен у доноров, чем у инфицированных (рисунок 6).

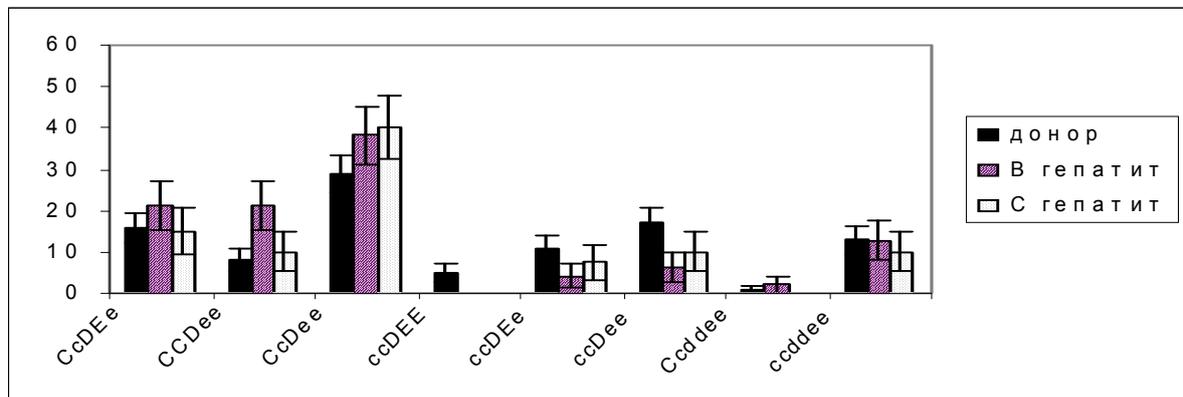


Рисунок 6. Частота распространений Rh фенотипов в популяциях больных и здоровых.

К подверженным инфицированию фенотипам относятся CCDee и CcDee. Фенотип CCDee чувствителен преимущественно к вирусу гепатита В.

Из семи Rh гаплотипов у инфицированных встречаются три – cde, cDe, Cde. Носители Cde и cDE гаплотипов редко заражаются вирусными гепатитами. Cde гаплотип в незначительной концентрации встречается у доноров, а cDE гаплотип достоверно преобладает у них. Гаплотип cDe 2,5 раза меньше представлен у инфицированных вирусом гепатита В по

сравнению с донорами и в определенной мере является маркером устойчивости к инфицированию этим вирусом. А в популяции инфицированных вирусом гепатита С концентрация этого гаплотипа такая же высокая, как и у доноров. CDe гаплотип представлен 1,21 раз чаще у инфицированных вирусом гепатита В по сравнению с донорами, а его концентрация у инфицированных гепатитом С ниже в 1,73 раза, чем у инфицированных вирусом гепатита В (рисунок 7).

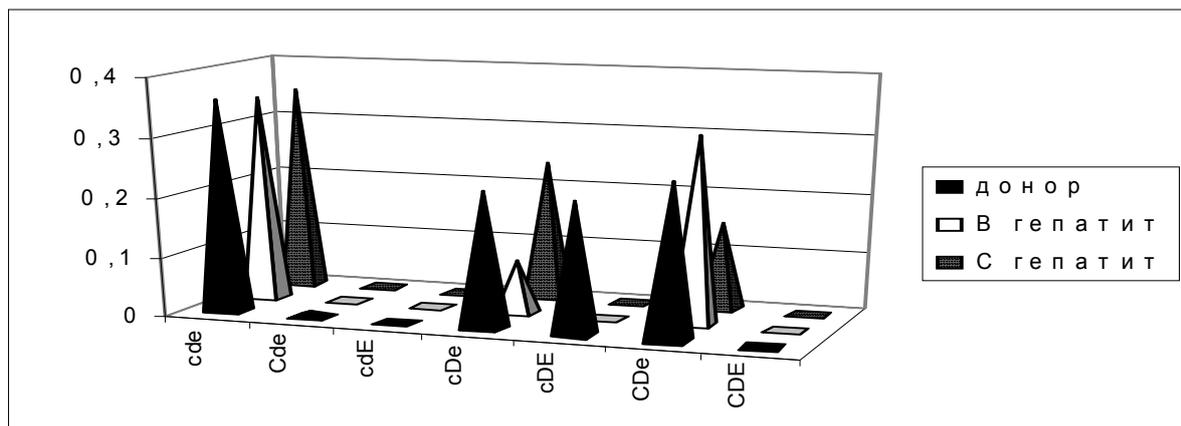


Рисунок 7. Концентрация Rh гаплотипов в больных и в контрольной группе.

В популяциях инфицированных гепатитом В и С несколько повышена частота носителей К- положительного фактора ( $7,5 \pm 4,2$  и  $8,5 \pm 4,0\%$ ) (рисунок 8). Также несколько повышена у них частота р(К) аллели.

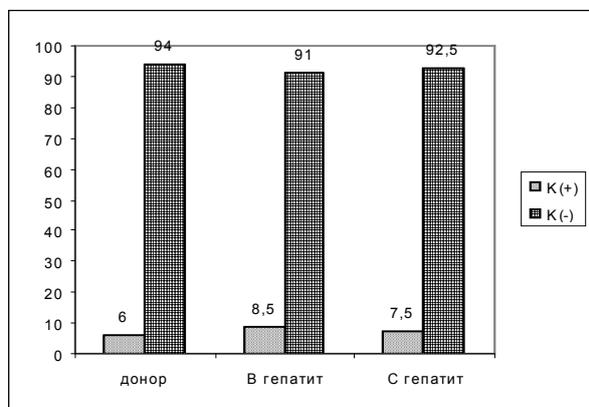


Рисунок 8. Частота распространения К (+) и К(-) фенотипов в инфицированной и здоровой популяциях.

#### ВЫВОДЫ

Поскольку все аллоантигены представляют серологически выявленный продукт соответствующего гена, представляется перспективным изучение коррелятивной связи между составом эритроцитарных антигенов и разного вида патологией. Исследование в этом направлении даст возможность установить, экспрессия какого группового антигена ассоциируется с вышеназванными патологиями. Изучением

Во время исследования аллелей MN выявлена высокая концентрация р(М) аллелей у инфицированных, в особенности, в случае инфицирования гепатитом В. У доноров она значительно ниже (рисунок 9).

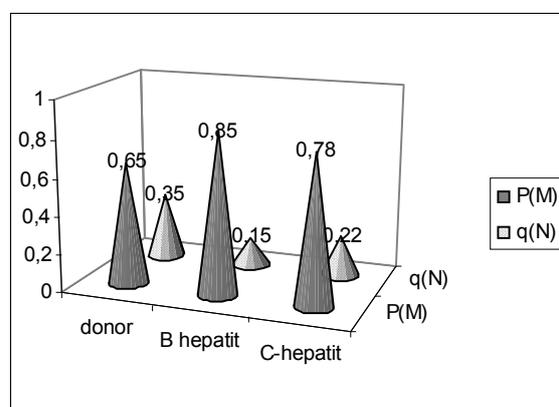


Рис. 9. Концентрация М, N аллелей у инфицированных вирусными гепатитами и у доноров.

частоты распространения эритроцитарных антигенов у больных в сравнении со здоровыми даст возможность выделить лиц, предрасположенных к заболеванию, и с целью его избежания провести профилактические мероприятия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Insee O. J. Blood group active surface molecules of the human red blood cells. *Vox Sang.* 1990. V. 58. P. 1-20.

2. Минеева Н.В. Современная классификация антигенов эритроцитов. *Новое в трансфузиологии*. 1999. №24. С. 31-38.
3. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*. 2006;46(2):250-6.
4. Vojvodic S. Inhibitory activity of blood group antigens M and N in inhibition of virus hemagglutination reactions of influenza viruses. *Med Pregl*. 2000. 53(1-2):7-14
5. Bolan C. D., Leitman S. F., Griffith L. M., Wesley R. A., Procter J. L., Stroncek D. F., Barrett A.J., Childs R. W. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001. 98(6):1687-1694.
6. Bucin D., Johansson S., Malm T., Jogi P., Johansson J., Westrin P., Lindberg LO., Olsson AK., Gelberg J., Peres V., Harling S., Bennhagen R., Kornhall B., Ekmehag B., Kurkus J., Otto G. Heart transplantation across the antibodies against HLA and ABO. *Transpl Int*. 2006; 19(3):239-44.
7. Cartron JP. Defining the Rh blood group antigens. Biochemistry and molecular genetics. *Blood Rev*. 1994. 8(4):199-212.
8. Shubin PN., Morokov VA., Efimtseva EA., Chelpanova TI. Ethnogenetics of the Komi-Zyrians according to data on the distribution of gene frequencies of erythrocyte and serum systems in the blood. *Genetika*. 1997;33(2):235-42.
9. Kucher AN., Puzyrev VP., Chernetsov DB., Erdynieva LS., Sanchat NO. "Polymorphism of immunological and biochemical marker genes in rural populations of the Tuva Republic". *Genetika*. 2000; 36(4):562-9.
10. Paoli G, Franceschi MG. Genetic studies in the Garfagnana population (Tuscany, Italy). *Anthropol Anz*. 1990;48(4):333-45.
11. Nasidze IS. Genetic polymorphisms of the Caucasus ethnic groups: Distribution of some serum protein and red cell enzyme genetic markers. *Gene Geogr*. 1995; 9(2):91-116.
12. Nazaretian MK., Nersisian VM., Martirosian IG., Musaelian NO., Nalian AA. Distribution of immunogenetic markers of erythrocyte systems in ischemic heart disease. *Gematol Transfuziol*. 1993.38(6):40-2.
13. Volkova KI., Blinetskaia ZS., Fateev IN. Genetic blood markers of the ABO system in patients with pulmonary tuberculosis in relation to ethnic origin. *Probl Tuberk*. 1991; (10):55-8.
14. Кузнецов А. В., Епифанов Д. В., Рау И. В., Морочков В. А. Особенности распределения фенотипов и генов систем АВО и Rh эритроцитов крови человека среди больных некоторыми видами сосудистой патологии. *Мед. наука в Республике Коми. Сыктывкар*. 2000. Вып.16. С.44 - 48.
15. Su M, Lu SM, Tian DP, Zhao H, Li XY, Li DR, Zheng ZC. Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaosan inhabitants of China. *World J Gastroenterol*. 2001. 7:657-661.
16. Graziano SL, Tatum AH, Gonchoroff NJ, Newman NB, Kohman LJ. Blood group antigen A, and flow cytometric analysis in resected early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1997. 3:87-93.
17. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. The epidemiology of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 1999;3:179-87.
18. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis* 2002;185:713-9.
19. Kane MA. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet*, 1996, 348: 696.
20. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group – Part I. *Weekly Epidemiological Record*, 1992, 67: 11?15.
21. Kiango JS., Missingo R., Mzula E. The relationship of blood groups and hepatitis B virus antigen carrier state. *East Afr Med J*. 1982;59(12):816-8.
22. Karsonskaia Ria, Roqotskaia LT. Relationship of the incidence of the HBsAg carrier state to ABO and Rhesus blood group systems. *Vrach Delo*. 1981. (9): 119-121.
23. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 153 с.
24. Донсков С. И., Еремкина Е. И., Митрофанова Н. М., Готовцева Е.П. Характеристика интерферопродуцирующей способности лейкоцитов здоровых лиц. *Матер. 56-научной конференции ЦОЛИГПК. М., 1987.*