

*А.М. ЗЕМСКОВ,
В.М. ЗЕМСКОВ,
В.А. ВОРНОВСКИЙ,
М.А. ЗЕМСКОВ*

*Воронежская Государственная
Медицинская Академия
им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж,
Российская Федерация*

УДК 612.017.1-616-008

АССОЦИАЦИЯ ХАРАКТЕРА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ИХ КОРРЕКЦИИ С АНТИГЕНАМИ СИСТЕМЫ АВО ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

СООБЩЕНИЕ II

В предыдущем сообщении приведена обобщающая информация о существовании некоей зависимости носительства определенных антигенов системы АВО и риска формирования заболеваний, а также особенностей характера изменений иммунологической реактивности, возникавших

при этом, о чем судили по слагаемым формулы расстройств иммунной системы.

Следует признать, что если первое обобщение уже достаточно известно, то второе представляется в какой-то мере спорным, поскольку, вообще вопросы оценки специфичности иммунного реа-

гирования при использовании неспецифических показателей, а именно таковыми они и являются в регламентированном наборе 1-2 уровней, разделяется не всеми исследователями. Вместе с тем, учитывая то, что практически всегда индукция иммунного ответа сопряжена с массой вспомогательных реакций, например воспаления, наличием разнообразных эндогенных неспецифических регуляторов - миелопептидов, тимусных "гормонов", интерлейкинов, интерферонов, продуктов распада иммунных глобулинов и т.д. указанная диагностика информационно значима и может использоваться в клинической практике. (11,13).

1. Зависимость выраженности иммунологических расстройств от антигенов системы АВО при различных заболеваниях

Не только характер, но и выраженность иммунологических расстройств оказались зависимыми от генетических маркеров крови (10). Воспользовавшись собственными данными и опубликованными результатами оценки иммунологической реактивности при различных патологических процессах была проведена интегральная оценка общего уровня иммунологической реактивности (1-7, 10, 15-20). Для этой цели использовали ранговый метод (11). Соответствующие итоги сведены в табл.1.

Как следует из табл.1, у здоровых добровольцев 20-30 лет наименьшие изменения гормонального статуса и наибольшее снижение факторов неспецифической резистентности зарегистрировано при наличии изогруппы АВ(IV), далее одинаково - А(II) и В(III), наихудшее состояние указанных факторов было у людей с первой группой крови. Состояние иммунологической реактивности, оцененное более специфическими параметрами иммунного статуса у молодых людей 18-25

лет, было предпочтительным при маркере А(II), затем АВ(IV), 0(I) и В(III).

Прослеживается четкая взаимосвязь проанализированных показателей гормонального, иммунологического статусов и неспецифической антиинфекционной резистентности.

У пациентов с хроническим алкоголизмом и шизофренией наивысший уровень иммунологической реактивности наблюдался у носителей генетического маркера 0(I), при второй и третьей группах крови он был менее выраженным. У больных олигофренией по снижающей активности изогенотипы расположились в следующем порядке: 0(I), В(III), А(II).

Указанная закономерность не является пожизненной, т.к. у лиц 30-50 лет наивысший уровень иммунологической реактивности зарегистрирован при четвертой, далее -третьей и одинаково - второй и первой группах крови.

У больных дизентерией в порядке снижающейся напряженности иммунологической защиты фенотипы групп крови располагаются в следующем порядке: А(II), 0(I), В(III), при ССО - В(III), 0(I), А(II), при ХГСО - 0(I), В(III), АВ(IV) и А(II). Иногда заболевания с различным патогенезом (ишемический инсульт, глаукома, олигофрения) и так же здоровые лица 18-25 лет обуславливают одинаково зависимый уровень иммунологической реактивности от генетических маркеров крови.

При аутоиммунном тиреоидите обнаруженная закономерность оказалась аналогичной таковой при олигофрении. С другой стороны, окклюзирующие заболевания периферических артерий обусловили такую же динамику параметров иммунного статуса, как и носительство патогенных стафилококков на слизистой носа соответственно В(III), А(II), 0(I).

Таблица 1

Сводные данные зависимости иммунологической реактивности от генетических маркеров крови при различных патологических процессах в ранговой оценке

Заболевания	Гормональный статус				Неспецифическая резистентность				Исходная реактивность				Эффективность иммунокоррекции				
	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Здоровые (20-30 лет)	3	2	2	1	3	2	2	3									
Здоровые (18-25 лет)									3	1	4	2					
Здоровые (30-50 лет)									3	3	2	1					

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
ГИМТ									3	3	2	1	АГТ	3	2	1	
													НН	1	3	2	
													НН+ АСТ	2	1	3	
Дизентерия									2	1	3		ДИ	2	1	3	
ССО									2	3	1		ДИ	1	2	3	
ХГСО									1	4	2	3	ДИ	1	3	2	4
БА									1	2	2	3	ДИ	4	2	3	1
ХОБ									1	3	2		ДИ				
Носит. патог. стафилококка									3	2	1		ДИ				
Ишемический инсульт									3	1	2		ДИ	2	1	3	
Глаукома									3	1	2	2	НН	3	1	1	2
													Та	2	1	2	
													ДИ		2	3	1
													НН+ Та	1	2	3	4
Хр. алкоголизм									1	3	2						
Шизофрения									1	2	3						
Олигофрения									3	1	2						
ОЗПА									3	2	1						
Аутоиммунный тиреоидит									2	1	2						

Обозначения: АГТ - аутогемотерапия; НН - нуклеинат натрия; Та - тактивин; Д - декарис;
ДИ - дифференцированная иммунокоррекция; 1 - максимальный; 2 - средний;
3 и 4 - максимальные уровни иммунологической реактивности или эффективности
иммунокоррекции.

Таким образом, установлено, что различные группы крови маркируют дифференцированный уровень иммунологической защиты при конкретных заболеваниях, при этом какой-либо однозначной закономерности, во всяком случае при анализе имеющихся данных обследования пациентов с 16 нозоформами выявить не удалось, что лишний раз свидетельствует о том, что "плохих" и "хороших" групп крови не существует. Все зависит от конкретной ситуации. Так, у пациентов с феногруппой 0(I) наибольшая иммунологическая реактивность зарегистрирована при 35,7% патологических процессов, с А(II) - при 42,9%, с В(III) - при 21,4%. Складывается впечатление о некоем преимуществе второй группы крови. Средний её уровень обнаружен соответственно в 18,8, 25 и 56,3% случаев. Налицо явное преобладание третьей группы крови. Наконец, слабая выраженность иммунологических

реакций выявлена соответственно в 46,7, 33,3 и 20,5%. Очевидное предпочтительное состояние иммунологической реактивности у пациентов с маркером В(III) перед 0(I) и А(II).

2. Зависимость эффективности лечения от антигенов системы АВ0 при различных заболеваниях

Поскольку все больные, находившиеся под наблюдением авторов, подвергались базовому лечению и вместе с тем установлены определенные закономерности развития заболевания, его течения и исхода от генетических маркеров, логичным было предположить влияние генотипа и на эффективность лечения. Известно, что сочетание нескольких отдельных генетических факторов обуславливают дифференцированное влияние на течение заболевания, что в какой-то мере соответ-

стует эффективности проводимого лечения. Так, например, среди больных хроническим неосложненным бронхитом достоверно чаще определяется комбинация 0(I) группы крови, фенотипа гаптоглобина Нр 1-1, фосфоглюкомутазы А-А - у лиц молодого возраста. Склонность к частым обострениям заболевания имела у пациентов носителей группы В(III) при наличии комбинации Нр 2-2 и фосфоглюкомутазы 2-1. У пациентов с хроническим осложненным бронхитом чаще регистрируется комбинация В(III) группы крови, Нр 2-2 фосфоглюкомутазы 1-1, кислой фосфатазы ВВ. Сочетание третьей группы крови с Нр 2-2 и фосфоглюкомутазы 2-1 достоверно чаще определяется у больных хроническим бронхитом, склонных к частым обострениям заболевания.

Представляло определенный интерес оценить эффективность иммунокорректирующего действия различных вариантов терапии. Для этого проводилось сопоставление динамики отдельных параметров от нормализованных значений здоровых людей до и после лечения, в зависимости от носительства конкретных антигенов системы АВО, применение частотного анализа, выявляющего число пациентов с запредельными изменениями показателей 2-3 степени. С помощью коэффициента диагностической ценности отбирались ведущие параметры, в наибольшей степени изменившиеся от фоновых данных с учетом средних их значений и дисперсии - формула мишеней иммунокоррекции (ФМИ). Дополнительно измерялся "собственный" эффект иммунокоррекции. В тех случаях, когда имела возможность охарактеризовать эффективность конкретного модулятора - это осуществлялось. В других ситуациях, при обследовании ограниченного числа испытуемых, оценивалась действенность суммы всех вариантов иммунокоррекции. Но при этом в обязательном порядке математически обосновывалось оптимальное количество больных в группах, достаточное для получения объективных выводов. Наибольшую информационную значимость принес ранговый анализ, оценивающий иммуностимулирующий, нормализующий, клинический и другие эффекты использованных вариантов лечения. В ряде случаев применялся корреляционно-регрессивный анализ, позволяющий охарактеризовать напряженность иммунной системы по величине коэффициента сопряженности и тесноты связей (9, 11).

Как следует из данных таблицы 1, у больных с гнойной инфекцией мягких тканей аутогемотерапия обусловила наибольшую позитивную динамику слагаемых иммунологического статуса при

третьей, далее - второй и первой группах крови. Нуклеинат натрия при той же патологии был наиболее эффективным при носительстве маркера 0(I), далее В(III) и А(II). Сочетание обоим иммунотропных воздействий реализовало уже новое качество, поскольку на первом месте по ответности расположились пациенты с фенотипом А(II), затем 0(I) и В(III).

Разновариантная иммунокоррекция была более результативна у пациентов с секреторным и хроническим гнойным средними отитами с первой группой крови, бронхиальной астмой и глаукомой - с четвертой, то же ишемическим инсультом - со второй.

Нуклеинат натрия реализовал наивысшее позитивное действие при открытоугольной глаукоме у больных с маркерами А(II) и В(III), со снижением действенности при АВ(IV) и 0(I). Напомним, что при ГИМТ этот препарат был наиболее эффективным при наличии первой группы крови. Следовательно, реализация иммунотропности зависит не только от свойств конкретного модулятора, но и особенностей иммунологических расстройств при различных заболеваниях. Тактивин был более предпочтительным у пациентов с фенотипом А(II), чем с 0(I) и В(III). Наконец, комбинация обоих препаратов, как и в предыдущем случае, также обусловила новый эффект. По снижающейся позитивности генетические маркеры расположились в следующем порядке: 0(I), А(II), В(III), АВ(IV).

3. Зависимость характера иммунокоррекции от антигенов системы АВО при различных заболеваниях

Характер иммунотропного действия модуляторов также варьировал в зависимости от генетических маркеров крови у больных, о чем судили по формуле мишеней иммунокоррекции - трех наиболее изменившихся под влиянием какого-либо воздействия параметров иммунологического статуса, отобранных с помощью коэффициента диагностической ценности (табл.2).

Так, у страдающих дизентерией с фенотипом 0(I) главными мишенями НН оказались Т С/я Лейк, с А(II) - П/я Лимф Тау, с В(III) - Т Лимф Тау. Налицо смена ответности слагаемых иммунологического статуса на препарат при обладании различными генетическими маркерами крови. Тот же модулятор при глаукоме обуславливал качественно иную динамику параметров иммунологической реактивности. Первая группа крови - В Лейк Тст, вторая - Т Тх Лейк, третья

- Тст Т Лейк , четвертая - Тау Тх Т . На основании этих и других данных табл.2 можно утверждать, что в спектре действия иммуотропных средств могут находиться различные показатели иммунной системы, причем их динамика может быть разнонаправленной - стимуляция или снижение величины показателя от исходного уровня, причем разной (1-2-3) степени.

Обнаружена определенная зависимость изменения ведущих мишеней иммунологического статуса от времени оценки исследуемых параметров (1). Например, у пациентов с хроническим холециститом с фенотипом 0(I) через 1 день после операции и приема модулятора ФРИС включала: Лимф Лейк П/я , через 3-5 суток - С/я Лимф Тх , через 7-10 дней - П/я ЦИК В . У больных с другими группами крови имелаась иная закономерность. Эти данные документируют наличие временного аспекта реализации иммунокорректирующего

эффекта. Появляется некоторое обоснование такого обстоятельства, когда, чем раньше в числе ведущих мишеней модулятора появляются показатели Т- и В-звеньев иммунитета, тем более значимой оказывается иммунокоррекция, что обнаружено при обследовании пациентов с холециститом. Определенное влияние на изменение иммунологического статуса оказывает и наличие или отсутствие резус-фактора.

Заключение

Таким образом, на сегодняшнем уровне знания можно считать установленным влияние генетических маркеров крови (HLA-систем, генов, контролирующих наследование групп крови, наличие резус-фактора и т.д.) на характер выраженности иммунологических расстройств, отвечаемость на иммунокоррекцию при различных патологических процессах, на их тяжесть.

Таблица 2

Формулы мишеней дифференцированной иммунокоррекции при различных патологических процессах

Заболевание	Модулятор	Генетические маркеры крови					
		0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)	Rh+	Rh-
Дизентерия	НН	$T_1^+ C/\bar{y}_1^-$ Лейк $\bar{1}$	$П/\bar{y}_2^-$ Лимф $\bar{2}^+$ Тау $\bar{3}^+$	T_3^+ Лимф $\bar{3}^+$ Тау $\bar{3}^+$			
ССО	ДИ	$V_3^+ T_{x2}^+$ Тс $\bar{1}$	Лимф $\bar{2}^+$ V_1^+ IgG $\bar{1}$	$T_1^+ T_{c2}^+$ IgM $\bar{1}$			
ХГСО	ДИ	$V_2^+ T_{c2}^-$ Лимф $\bar{1}^+$	$V_1^+ T_{c2}^+$ Лимф $\bar{1}^+$	$V_1^+ T_{c1}^+ T_1^+$	$V_2^- IgM_1$ Лимф $\bar{1}$		
БА	ДИ	$T^+ V^+$ МСМ $\bar{1}$	ЦИК $\bar{1}$ Тс $\bar{1}^+ T^+$	V^+ Лейк $\bar{1}$ Тс $\bar{1}^+$	Тс $\bar{1}^+$ Тх $\bar{1}^- T^+$		
Бактерионосители	ДИ	IgG_1^+ IgA $\bar{1}$ Ф $\bar{1}^+$	$IgA_1^- V_1^-$ IgG $\bar{1}^+$	$T_1^+ V_1^-$ Лимф $\bar{1}^+$		$T_1^+ V_1^-$ Лимф $\bar{1}^+$	IgA_1^- Лейк $\bar{1}$ IgM $\bar{1}^+$
Ишемический инсульт	ДИ	$IgG_1^+ ФП_1^+$ Тау $\bar{3}^+$	$T_1^+ T_{x1}^+$ Лимф $\bar{1}^+$	$T_{x1}^- IgM_1^+$ IgA $\bar{1}^+$			
Глаукома	НН	V_2^- Лейк $\bar{1}$ Тст $\bar{2}^-$	$T_2^+ T_{x2}^+$ Лейк $\bar{1}^+$	$T_{c3}^+ T_1^+$ Лейк $\bar{1}^+$	Тау $\bar{3}$ Тх $\bar{2}^- T_1^+$		
	Д		Тау $\bar{2}$ Тст $\bar{3}^+ V_3^+$	Лимф $\bar{1}$ Тау $\bar{1}^- T_{c2}^+$	T_{c3}^+ Лейк $\bar{2}^+$ Тау $\bar{2}$		
	Та	$T_2^+ T_{x2}^+$ Тс $\bar{2}^+$	$T_{c2}^+ T_1^+$ Тх $\bar{1}^+$	Тст $\bar{3}$ Тх $\bar{1}^- T_{c1}^+$			
	НН+ Та	$V_3^+ T_{c3}^+$ Тх $\bar{1}^+$	$V_2^- T_1^+$ Лейк $\bar{1}$	Тст $\bar{2}^-$ $V_1^+ T_{c2}^+$	$V_3^+ T_{c1}^+$ Тст $\bar{1}^+$		
ГИМТ	НН	$V_1^+ T_1^+$ IgM $\bar{1}$	РБТЛ $\bar{2}^+$ Тх $\bar{2}^+ T_1^+$	$V_1^- IgA_1^+$ IgM $\bar{1}^+$	$V_3^- IgM_2$ Т $\bar{2}^+$		

То есть, с одной стороны, выявляется некая сложная ситуация, при которой гены, расположенные в разных хромосомах: в 6-ой (система HLA), в 9-ой (ABO), в 1-ой (резус-фактор) оказались способными регулировать выраженность иммунологических реакций, что делает эту возможность биологически малоперспективной. С другой, существует некая теоретическая возможность такого взаимодействия, поскольку установлено определенное единство распределения антигенов системы HLA и ABO (2). Авторы приводят данные о высокой и низкой встречаемости отдельных антигенов гистосовместимости при конкретных группах крови, возможно, это свидетельствует о связанности наследования этих факторов. К этому следует добавить подобное действие системы комплемента, управляющего различными механизмами противoinфекционной резистентности. Так, C4 способствует иммунному прилипанию, C3 и C5a обуславливают проникновение лимфоидных клеток в ткани, C3 и C4в усиливают фагоцитоз бактерий. В свете этих данных важное значение имеет тот факт, что гены, ответственные за образование отдельных компонентов комплемента, связаны как с системой HLA, так и системой ABO. Кроме того, в 6-ой хромосоме присутствует ген группы крови R, что подтверждает связь нескольких генетичес-

ких систем в регуляции иммунологической реактивности.

Условная схема возможных ассоциативных связей генетических маркеров с развитием патологических процессов представлена на рис. 1.

Нам представляется, что целью ближайшего времени является установление этих закономерностей при возможно большем числе заболеваний, применении максимально широкого набора иммунокорректирующих воздействий, с учетом генетических маркеров, их сочетаний, возможного расширения их спектра (системы Келл, Даффи, Кидд, гаптоглобинов, других антигенов белков плазмы и др.), с конечной целью создания типовых рекомендаций по лечению и иммунокоррекции патологических расстройств. Несомненно, подобная зависимость существует и в отношении неиммунотропных лекарственных и немедикаментозных воздействий. С учетом прикладного аспекта проблемы, вначале необходимо сконцентрировать внимание на простых, легко определяемых генетических маркерах крови, в первую очередь антигенов системы ABO. Все это необходимо для разработки принципов индивидуального или близкого к нему лечения больных. К сожалению, существующая система использования трафаретных схем терапии в ряде случаев не обуславливает должного клинического эффекта.

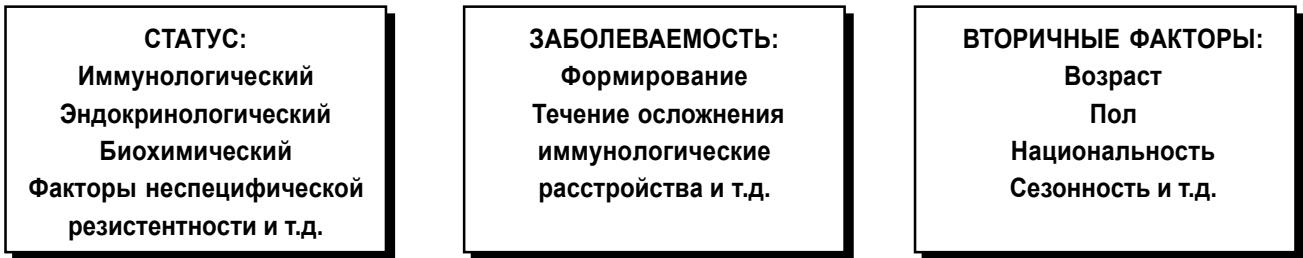


Рис.1 Ассоциативные связи генетических факторов с возникновением и характером патологических процессов

Таким образом, сложившаяся ситуация является весьма сложной, она не терпит поверхностного примитивного упрощения. Например, недавно установлено, что наличие у пациентов нескольких заболеваний одновременно, а именно это и имеет место в реальной действительности, особенно у пожилых лиц, накладывает свой отпечаток на общий характер и выраженность иммунологических расстройств. Так, сочетание аутоиммунного тиреоидита с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, хронического холе-

цистита с затяжным обструктивным бронхитом обуславливает качественно иную реакцию иммунной системы. Причем аутоиммунный тиреоидит и хронический холецистит “навязывают” свой характер иммунопатологии больным, что, естественно, требует назначения дифференцированных лечебных и иммуностропных воздействий, нежели при наличии одного заболевания у пациента. Существуют, конечно, и другие особенности иммунного реагирования, неизвестные сегодня.

Литература

1. Боев С.Н. Комплексное лечение больных с желчнокаменной болезнью в раннем послеоперационном периоде с использованием иммунокоррекции. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Воронеж, 1998
2. Боярова Л.Л., Елизарова Н.А., Ханькова С.Г. "Антигены системы HLA, ABO и резус-фактор у здоровых лиц и больных геморрагическими болезнями". В сб. "Геморрагические болезни", Куйбышев, 74-79, 1982
3. Высоцкая А.Т. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей. Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. Челябинск, 1990
4. Дроздова Л.А. Сезонные изменения содержания гормонов и гуморальных факторов неспецифической резистентности в крови доноров разных изогеногрупп. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Киев, 1989
5. Захарова И.А. Клинические, иммунологические, морфологические взаимоотношения при первичной глаукоме и роль иммунных процессов в ее патогенезе. Автореф. дисс. ... докт.-мед.наук. Москва, 1989
6. Земсков В.М., Земсков А.М., Золоедов В.И. Успехи соврем. биологии, 116(1): 69-77, 1996
7. Земсков А.М., Передерий В.Г., Заикин В.В. Врачебное дело 4: 55-57, 1990
8. Земсков А.М., Земсков В.М. "Острый шигеллез. Роль нуклеиновых кислот в инфекции и иммунитете: новая концепция". Воронеж: Изд-во ВГУ, 134с., 1992
9. Земсков А.М., Караулова В.А., Земсков В.М. "Комбинированная иммунокоррекция". М.:Наука, 260с., 1994
10. Земсков А.М., Полякова С.Д. Вестник отоларингологии, 5, 39-42, 1996
11. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Новикова Л.А., "Клиническая иммунология и аллергология. Краткий справочник". Воронеж: Изд-во ВГУ, 160 с., 1997
12. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Internat. J.Immunorehabilitation, 8, 64-73, 1998
13. Земсков В.М., Караулова А.В., Земсков А.М., Назаретян В.Г. "Иммуномодуляторы в терапии легочной патологии". Москва, 320с., 1995
14. Полякова С.Д., Земсков А.М. Тезисы докладов 1-ой Международной конференции. Витебск, 75-76, 1993
15. Полякова С.Д. Комплексное лечение больных с хроническим гнойным средним отитом на основе коррекции иммунологических расстройств. Автореф. дисс. ... докт.мед.наук. Москва, 1996
16. Саломахин Г.Г. Экспериментально-клиническое обоснование принципа иммунокорректирующей терапии острой дизентерии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1991
17. Сохин А.А. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 4, 23-24, 1975
18. Хайтов Р.М., Манько В.М., Алексеев Л.П. "Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекции". Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 456 с., 1991
19. Цизик Г.М., Федоровская Е.А., Балахин И.А. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 9, 57-60, 1996
20. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. "Клиническая иммуногематология". Л.: Медицина, 1988, 312 с.