



Фенотип эритроцитов и инфекция COVID-19

Сергей Иванович Кузнецов

директор, Самарская областная клиническая станция переливания крови,
к. м. н., Самара,

Рамиль Галинурович Хамитов

главный врач, Республиканская станция переливания крови, Уфа,

Валерия Сергеевна Фомина

начальник службы клинической лабораторной диагностики,
Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, к. м. н.,
Москва,

Евгений Андреевич Шестаков

профессор кафедры трансфузиологии Института усовершенствования
врачей, Национальный медико-хирургический центр
имени Н.И. Пирогова, доцент, д. м. н., Москва,

Евгений Борисович Жибурт

заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования
врачей, Национальный медико-хирургический центр имени
Н.И. Пирогова, профессор, д. м. н., Москва

Представлены данные исследования по оценке распространенности фенотипов эритроцитов системы группы крови АВО и RhD у пациентов с инфекцией COVID-19 в нашей стране. Исследование проводилось на базе НМХЦ имени Н.И. Пирогова и других медицинских организаций. Выявлены различия частоты фенотипов эритроцитов: группа крови А на 9% чаще встречается в других организациях, чем в НМХЦ имени Н.И. Пирогова ($p < 0,04$), RhD-отрицательные пациенты в НМХЦ имени Н.И. Пирогова встречаются на 10,6% чаще, чем в других организациях ($p < 0,01$). Не выявлено различий частоты фенотипов системы АВО между инфицированными SARS-CoV-2 и неинфицированными пациентами НМХЦ имени Н.И. Пирогова. Среди пациентов других организаций группа крови О встречается на 8% реже, чем в контрольной группе населения России ($p < 0,02$).

Группы крови человека связаны с особенностями противoinфекционной резистентности [1, 3, 5], гемостаза [10], риском сердечно-сосудистых заболеваний [8].

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии нового коронавируса 2019 года SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19).

За прошедшие 7 месяцев накапливаются данные по различным аспектам инфекции COVID-19, в том числе и по патогенетической значимости фенотипа эритроцитов пациента. Антигены системы группы крови АВО выявлены на поверхности вириона оболочечных вирусов, соответственно, регулярные анти-А/В-антитела действуют как нейтрализующие вирус. Согласно этой модели, с увеличением титра этих антител возрастает резистентность к вирусной инфекции [12].

В Ухани, Шеньжэне, Пекине, Турции, Италии и Испании высокий риск заражения SARS-CoV-2 связан с группой крови А, а низкий – с группой крови О [7–11]. В Нью-Йорке этот феномен выявлен только у RhD-положительных пациентов [22]. В Бостоне, напротив, несколько повышен риск заражения у лиц с группой О, что связывают с активным распространением эпидемии среди испаников [13].

Совет Российской ассоциации трансфузиологов пригласил пользователей своего сайта transfusion.ru принять участие в исследовании, обобщающем данные о фенотипе эритроцитов пациентов с инфекцией COVID-19.

10 организаций РФ представили результаты обследования 562 пациентов. Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова (далее – Пироговский центр) представил данные о 354 пациентах, 9 других организаций – данные о 208 пациентах (от 1 до 78). Республиканская станция переливания крови (Уфа) (далее – РСПК) также представила данные о фенотипе 161 дозы антиковидной плазмы, выданной для переливания. В качестве контрольных использовали данные о фенотипе эритроцитов:

- ~ 31 896 жителей России [2];
- ~ 73 811 пациентов Пироговского центра [10];
- ~ 32 383 донора РСПК [9].

Результаты исследовали методами описательной статистики, достоверным считали различия при уровне значимо-

сти 0,05. Результаты обследования пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Фенотип эритроцитов пациентов с инфекцией COVID-19

Группа		Фенотип					
		О	А	В	АВ	D	d
Инфицированные COVID-19							
Пироговский центр	n	109	118	80	47	286	68
	%	30,8	33,3	22,6	13,3	80,8	19,2
Другие организации	n	53	88	52	15	152	14*
	%	25,5	42,3	25,0	7,2	91,6	8,4
Контрольные группы							
Жители России	n	10 716	12 057	6539	2584	НД	НД
	%	33,5	37,8	20,5	8,1	НД	НД
Пациенты Пироговского центра	n	24 667	27 394	15 446	6304	НД	НД
	%	33,4	37,1	20,9	8,5	НД	НД

Примечания: * – результаты исследования RhD у 42 пациентов не представлены;
НД – нет данных.

Выявлено различие частоты фенотипов эритроцитов между группами пациентов с инфекцией COVID-19:

- ~ группа крови А на 9% чаще встречается в других организациях, чем в Пироговском центре (отношение шансов (ОШ) 1,47, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,03 до 2,09, $\chi^2 = 4,54$, $p < 0,04$);
- ~ RhD-отрицательные пациенты в Пироговском центре встречаются на 10,6% чаще, чем в других организациях (ОШ 2,58, 95% ДИ от 1,41 до 4,74, $\chi^2 = 9,88$, $p < 0,01$).

Не выявлено различий частоты фенотипов системы АВО между инфицированными SARS-CoV-2 и неинфицированными пациентами Пироговского центра.

Среди пациентов других организаций группа крови О встречается на 8% реже, чем в контрольной группе населения России (ОШ 0,68, 95% ДИ от 0,49 до 0,92, $\chi^2 = 6,11$, $p < 0,02$).

Нет отличий частоты фенотипов системы АВО среди пациентов контрольных групп.

Известно, что в Республике Башкортостан распределение фенотипов эритроцитов системы группы крови АВО отличается от общероссийского. Фенотип В у доноров Башкор-

тостана встречается на 27,8% чаще ($p < 0,01$), а фенотип А – на 14,9% реже ($p < 0,01$) [9].

На РСПК выявлены отличия распределения фенотипов системы группы крови АВО доз востребованной плазмы доноров-реконвалесцентов и здоровых доноров (табл. 2):

- ~ распространенность фенотипа О на 17,6 % меньше, чем у здоровых доноров (ОШ 0,37, 95% ДИ от 0,24 до 0,57, $\chi^2 = 22,37$, $p < 0,001$);
- ~ распространенность фенотипа А на 14,9% больше, чем у здоровых доноров (ОШ 1,88, 95% ДИ от 1,38 до 2,56, $\chi^2 = 16,37$, $p < 0,001$).

Таблица 2

Фенотип системы группы крови АВО и RhD доноров и реконвалесцентов, n (%)

Группа крови	Реконвалесценты, n = 78	Выданные дозы, n = 161	Доноры, n = 32 383
О	13 (16,7)	25 (15,5)	10 719 (33,1)
А	34 (43,6)	75 (46,6)	10 265 (31,7)
В	22 (28,2)	53 (32,9)	8484 (26,2)
АВ	9 (11,5)	8 (5,0)	2915 (9,0)

В исследовании *in vitro* показано, что циркулирующие анти-А-антитела к SARS-CoV могут вмешиваться или даже ингибировать процесс адгезии вирус-клетка [19]. Поскольку SARS-CoV-2 использует тот же рецептор, что и SARS-CoV, ожидается, что анти-А-антитела будут иметь сходные эффекты против SARS-CoV-2.

Известно, что регулярные анти-А/В-антитела бывают разных изотипов. У лиц групп А и В эти антитела в основном относятся к изотипу IgM, тогда как у лиц группы О – к изотипу IgG. Сформулирована гипотеза, что присутствие анти-А-антител в сыворотке крови и, более конкретно, IgG-анти-А, следует рассматривать как фактор более значимый в отношении связи между восприимчивостью COVID-19 и группы крови АВО [20], чем группа крови.

Отличия частоты фенотипов эритроцитов с инфекцией COVID-19 от популяционной следует учитывать при рекрутировании доноров антиковидной плазмы [4, 6, 7]. Однако результаты современных исследований, как и проведенного авторами, имеют ряд ограничений. Распределение фенотипов эритроцитов в популяции связано с этничностью насе-

ления и медико-географическими факторами: предрасположенностью либо резистентностью к локальным инфекциям. Соответственно, при оценке предрасположенности/устойчивости к инфекции COVID-19 нужна корректная контрольная группа, сформировать которую непросто.

Кроме того, никакими нормативами не предусмотрено фенотипирование эритроцитов у всех групп населения. Обычно в качестве контроля используют доноров крови, заведомо исключая детей, стариков, людей с противопоказаниями к донорству, проживающих в этом регионе. Доноры не отражают состав популяции, поскольку рекрутируются в зависимости от потребности в тех или иных компонентах крови. Если нужны универсальные эритроциты – привлекают доноров группы О. Если нужна плазма – доноров группы АВ.

В исследовании, проведенном в Испании и Италии, полиморфизм 8,582,968 нуклеотидов определяли у 1980 пациентов с инфекцией COVID-19 и 2205 доноров крови (контрольной группы). Результаты исследования подтвердили, что группа крови О связана с низким риском приобретения COVID-19, тогда как группа крови А была связана с более высоким риском заражения новой коронавирусной инфекцией [14]. Авторы не учли, что в западных странах распространенность ORhD-отрицательных лиц в популяции – 6,3–7,4%, а доля выдаваемых станциями переливания крови ORhD-отрицательных эритроцитов – 10,5–13,9% [11].

В проведенном исследовании ограничением является сопоставление распространенности групп крови у пациентов с инфекцией COVID-19 Пироговского центра (преимущественно москвичей) с пациентами – жителями других регионов России и зарубежья.

Другое ограничение исследования: группы крови определяют в ситуациях, соответствующих стандартам оказания медицинской помощи. По опыту: у 70–80% госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 нет показаний для фенотипирования эритроцитов. Мы также не учитывали полиморфизм антигенов системы АВО (лишь у антигена А выделяют более 20 субтипов), а также титр анти-А/В-антител. Эти исследования медицинскими стандартами не предусмотрены.

Учитывая важность борьбы с пандемией COVID-19, не вызывает сомнений, что полученные данные будут способствовать увеличению наших знаний о новой инфекции и помогут выбрать наиболее эффективные способы лечения.

Список использованной литературы

1. Губанова М.Н., Копченко Т.Г., Резникова О.М. и др. Бруцеллез: обследование доноров крови Ставропольского края // Трансфузиология. 2017. Т. 18. № 3. С. 37–43.
2. Донсков С.И., Мороков В.А. Группы крови человека. М., ИП Скороходов, 2011. 1014 с.
3. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Ионова А.И. и др. Антигены эритроцитов и особенности противoinфекционной резистентности // Гематология и трансфузиология. 1997. № 1. С. 3–4.
4. Жибурт Е.Б. Наша нормативная база пока не предусматривает переливание какой бы то ни было иммунной плазмы // Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 6. С. 10–13.
5. Жибурт Е.Б., Ионова А.И., Данильченко В.В. и др. Распространенность антител к цитомегаловирусу и токсоплазме у доноров гемокомпонентов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 1. С. 59–61.
6. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Цифровой мониторинг отношения к донорству крови в период пандемии COVID-19 // Менеджер здравоохранения. 2020. № 6. С. 50–55.
7. Кузнецов С.И., Кудинова Е.В., Жибурт Е.Б. Заготовка крови в период инфекции COVID-19 // Менеджер здравоохранения. 2020. № 5. С. 41–44.
8. Мамадалиев Д.М., Фархутдинов Ф.Ф., Шестаков Е.А. и др. Влияние фенотипа крови на риск трансфузии эритроцитов при кардиохирургических операциях // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2015. Т. 10. № 2. С. 32–35.
9. Султанбаев У.С., Стрельникова Е.В., Аюпова Р.Ф. и др. Совершенствование иммуногематологических исследований на республиканской станции переливания крови // Трансфузиология. 2015. Т. 16. № 3. С. 25–35.
10. Чемоданов И.Г., Шестаков Е.А., Мамадалиев Д.М., Жибурт Е.Б. Связь группы крови с гемотрансфузиями и летальностью в многопрофильной клинике // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 4. С. 91–92.

11. Beckman N., Yazer M., Land K. et al. Blood banks meet the paradox of Gabriel's Horn: what are the options to maintain supply as demand decreases? // *Transfus Med.* 2016. Vol. 26. P. 170–176.
12. Breiman A., Ruvën-Clouet N., Le Pendu J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2 // *PLoS Pathog.* 2020. Vol. 16 (5):e100855.
13. Dzik S., Eliason K., Morris E.B. et al. (2020), COVID-19 and ABO blood groups. *Transfusion.* Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/trf.15946.
14. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure // *New Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
15. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al. The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian Spanish genome wide association. *Analysis.* 2020;2020(05):pp. 31.20114991.
16. Gérard C., Maggipinto G., Minon J.-M. (2020), COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol*, 190: e93-e94.
17. Göker H., Aladağ Karakulak E., Demiroğlu H. et al. The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome // *Turk J Med Sci.* 2020;10.3906/sag-2005-395. doi:10.3906/sag-2005-395.
18. Guillon P., Clément M., Sébille V. et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies // *Glycobiology.* 2008. Vol. 18. P. 1085–1093.
19. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia // *Br J Haematol.* 2020. Vol. 190. P. 24–27.
20. Zhao J., Yang Y., Huang H. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility // *MedRxiv* 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.03.11.20031096.
21. Zeng X., Fan H., Lu D. et al. Association between ABO blood groups and clinical outcome of coronavirus disease 2019: Evidence from two cohorts. 2020;2020(04):15.20063107.
22. Zietz M., Tatonetti N.P. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. Preprint. *medRxiv.* 2020;2020.04.08.20058073. doi:10.1101/2020.04.08.20058073.

Благодарим за предоставленные данные коллег: Аюпову Р.Ф., Галимова М.Л., Парфенову М.И., Сутоцкого А.С., Сухареву А.С., Тарасенко Т.П., Фанаскову Е.В., Филину Н.Г., Харчук К.В.