

Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ГРИППА А(Н1N1) У БЕРЕМЕННЫХ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Изучена частота встречаемости полиморфизмов генов-кандидатов нарушений системы гемостаза (F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13:103 G>T, FGB:455 G>A, ITGA2:807 C>T, ITGB3:1565 T>C, PAI-1:675 5G>4G) и 14 групп аллелей генов локуса HLA-DRB1 у беременных женщин при группе A(H1N1)pdm09. Генотипы F7:10976 G/A и PAI-1:675 4G/4G повышают риск развития тяжелого гриппа в 1,3–1,5 раза. Носительство генотипов DRB1*07*15 и DRB1*16*16 ассоциировано с осложненным течением гриппа. Сочетанное присутствие генотипов F7:0976GA, PAI-1:6754G4G и HLA DRB1*07*15, *16*16, DRB1*01*01 может быть предиктором развития тяжелых форм гриппа.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, гемостаз, HLA, грипп A(H1N1)pdm09, беременность

GENETIC PREDICTORS OF SEVERE COMPLICATED INFLUENZA A(H1N1) IN PREGNANT WOMEN

D.A. Tarbaeva, T.E. Belokrinitskaya

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Polymorphisms of gene-candidates of hemostasis disorder (F2:20210 G>A, F5:1691 G>A, F7:10976 G>A, F13:103 G>T, FGB:455 G>A, ITGA2:807 C>T, ITGB3:1565 T>C, PAI-1:675 5G>4G) and frequency of 14 groups of alleles of the HLA-DRB1 locus were study in women, suffered from flu A(H1N1)pdm09 during pregnancy. Significant association between heterozygotes genotype F7: 0976G/A and complicated forms of influenza was found (OR = 1,5). Mutant homozygotes with PAI-1:675 4G/4G genotype also had high risk of severe complicated influenza A(H1N1) (OR = 1,5). Genotypes HLA DRB1*07*15 and DRB1*16*16 were associated with complicated influenza. We assume, that combined F7:0976GA, PAI-1:6754G4G and HLA DRB1*07*15, *16*16, DRB1*01*01 genotypes may be genetic predictor of severe complicated flu A(H1N1)pdm09 in pregnancy.

Key words: gene polymorphism, hemostasis, HLA DRB1, severe influenza A(H1N1) pdm2009, pregnancy

Итоги первой в новом тысячелетии пандемии гриппа А (Н1N1)2009 и последующие ежегодные эпидемические вспышки острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп, показали, что данные заболевания представляют серьезную опасность для матери и плода [2, 3, 9, 10]. Современные концептуальные исследования в медицине направлены на поиск генетических, в том числе иммуногенетических, маркёров предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе и к инфекционным [1].

Восприимчивость людей к инфекционным агентам всегда носит полигенный характер и определяется частотами встречаемости генов, которые варьируют в популяции, детерминируя различные варианты проявления болезни (легкое, среднетяжелое, тяжелое течение). При этом большое значение придается одной из наиболее полиморфных генетических систем человека – генам главного комплекса гистосовместимости (HLA – Human Leucocyte Antigens). Ген DR локуса DRB1* насчитывает более 400 аллельных вариантов, и именно ему отводится роль одного из основных генов иммунного ответа человека [4]. Общеизвестно, что существуют HLA специфичности (аллели), обладающие положительной ассоциацией с заболеванием и, напротив, выполняющие роль «протекторов».

Во всех случаях материнской смертности от гриппа А(Н1N1)pdm09, по данным патологоанатомических исследований, помимо признаков острого

респираторного дистресс-синдрома обнаружены тяжелейшие проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [2, 3]. А.А. Петровым с соавт. (2012) описан случай злокачественного течения гриппа А(Н1N1) у женщины в послеродовом периоде, осложненного тяжелым тромбозом, и выявлено, что больная являлась гомозиготным носителем мутации MTHFR C-677T [8]. Учитывая выраженные изменения гемостаза у беременных с гриппом, мы предположили о возможной роли генов-кандидатов регуляции системы свертывания крови в детерминации развития тяжелых форм гриппа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление HLA-маркеров и генов кандидатов регуляции системы гемостаза, ассоциированных с развитием тяжелых форм гриппа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 4 от 17.11.12 г.). Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма генов F2:20210G>A, F5:1691G>A, F7:10976G>A, F13:103G>T, FGB:455G>A, ITGA2:807 C>T, ITGB3:1565 T>C, PAI-1:675 5G>4G проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва) 205 женщин (основная

группа), перенесших грипп A(H1N1)pdm09 во время беременности, из них 85 женщин перенесли грипп тяжелой степени, 83 – средней степени тяжести, 37 – легкой степени. В группу контроля были включены путем случайного отбора 75 женщин, проживающих в г. Чита, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом A(H1N1)pdm09 и ОРВИ.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления 14 групп аллелей гена DRB1 главного комплекса тканевой совместимости человека проведено у 163 из 205 вышеназванных женщин, перенесших грипп A(H1N1)pdm09 во время беременности, из них у 67 женщин перенесших грипп тяжелой степени, 66 – средней степени тяжести, 30 – легкой степени. В группу сравнения вошли 44 из 75 женщин из группы контроля.

В качестве метода генетического исследования использована полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология») и амплификации – «КардиоГенетика тромбофилии» и «HLAII-DRB1 (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Статистический анализ выполнен в центре «Био-статистика» (руководитель – В.П. Леонов). Для оценки соответствия распределений генотипов *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. В исследовании применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значение статистики Пирсона χ^2 , достигнутый уровень значимости (p) и показатель интенсивности связи V Крамера. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение частот генотипов и аллелей искомым маркерам *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1* в обеих группах обнаружило соответствие равновесию Харди – Вайнберга (табл. 1).

В исследованных группах мы не выявили гомозиготных мутаций в протромботических генах *F2*:20210 G>A и *F5*:1691G>A. Однако отмечено, что гетерозиготное носительство мутантного аллеля *F2* обнаружено только среди заболевших гриппом беременных 3 (1,5 %), у интактных женщин оно отсутствовало. Резидентов с генотипом G/A фактора Лейдена в группе инфицированных вирусом гриппа было 7 (3,4 %), в контроле – 2 (2,7 %). При этом гетерозиготное носительство мутантных аллелей *F2* не отмечено ни в одном случае при легкой форме гриппа, а зарегистрировано только у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа (табл. 2). Гетерозиготный

генотип *F5*: 1691GA встречался в группе пациенток с тяжелым гриппом, соответственно, в 1,1 и 1,3 раза чаще, нежели в группах с легким и среднетяжелым течением респираторной инфекции ($p > 0,05$) (табл. 2). Известно, что оба гена наследуются по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект может реализоваться даже при наличии одной копии поврежденного гена [7].

Исследование полиморфизма *F7* показало, что генотип G/A встречался значимо чаще среди заболевших беременных, чем у представителей контрольной группы (табл. 1). Распространенность мутантного аллеля в зависимости от клинического течения подчинялась зависимости: чем тяжелее протекал грипп, тем большая частота мутантного аллеля была обнаружена в гетерозиготном состоянии (табл. 2). Таким образом, носительство *F7*:10976 G/A увеличивает риск тяжелого гриппа в сравнении с легким его течением в 1,3 раза (95% ДИ: 1,1–1,6), со среднетяжелой формой – в 1,5 раза (95% ДИ: 1,1–2,0) ($p < 0,05$) (табл. 2). Вычисление относительного риска показало, что минорная аллель A реализует предиктивную роль в отношении тяжелого течения гриппа у беременных (ОР > 1), и, напротив, протекторная функция принадлежит аллели G (ОР < 1) (табл. 2).

При изучении распределения аллелей и генотипов полиморфизма *F13*:103G>T обнаружено, что 56,5 % заболевших имеют генотип G/G, в контрольной группе – 36 % ($p < 0,001$). Частота мутантных гомозигот *F13* среди инфицированных женщин составила 4,4 %, в группе сравнения – 2,7 % ($p > 0,05$). Напротив, «протекторный» генотип G/T встречался у 61,3 % здоровых лиц ($p < 0,00$), в основной группе – у 39 % резидентов (табл. 1). Однако статистически значимых отличий в распределении частот аллелей и генотипов *F13* в зависимости от степени тяжести не было выявлено (табл. 2).

По данным нашего исследования, носительство полиморфизма *PAI-1*:675 5G>4G значимо не отличалось в группах исследования и соответствовало распределению последнего в мировых популяциях (табл. 1). Отметим, что при оценке частоты распространения генотипов *PAI-1*:675 5G>4G в зависимости от клинического течения гриппа, установлено, что встречаемость мутантного генотипа в гомозиготном состоянии 4G/4G в группе с тяжелым гриппом была наибольшей (38,8 %), по сравнению со среднетяжелым (20,5 %; $p < 0,05$) и легким течением (18,9 %; $p < 0,05$). Выявленный генотип значимо повышает риск развития тяжелого гриппа, в сравнении с легким его течением в 1,3 раза (95% ДИ: 1,0–1,6), со среднетяжелым вариантом в 1,5 раза (95% ДИ: 1,1–2,0) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Гетерозиготный вариант *PAI-1*, наоборот, значимо чаще отмечен в группе с неосложненными формами гриппа ($p < 0,05$) (табл. 2). Вычислением относительного риска мы подтвердили протективную роль и генотипа *PAI-1*:675 5G/4G, и нормальной аллели 5G в отношении развития тяжелых форм гриппа в сравнении с остальными его клиническими формами (ОР < 1) (табл. 2).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей протромботических мутаций в группах заболевших гриппом и здоровых беременных

Полиморфизм генов тромбофилии		Интakтные беременные женщины (n = 75)	Беременные женщины, заболевшие гриппом (n = 205)	df	χ^2	p	V-критерий Крамера
F2: 20210G>A	G / G	75 (100 %)	202 (98,5 %)	1	1,11	0,57	0,06
	G / A	0	3 (1,5 %)				
	A / A	0	0				
	G	1	0,992	1	1,1	0,29	0,04
	A	0	0,008				
F5: 1691G>A	G / G	73 (97,3 %)	198 (96,6 %)	1	0,1	0,946	0,02
	G / A	2 (2,7 %)	7 (3,4 %)				
	A / A	0	0				
	G	0,987	0,983	1	1,1	0,76	0,01
	A	0,013	0,017				
F7:10976 G>A	G / G	70 (93,33 %)	168 (82 %)	2	5,731	0,05*	0,14
	G / A	5 (6,67 %)	35 (17 %)				
	A / A	0	2 (1 %)				
	G	0,967	0,905	1	5,79	0,02*	0,1
	A	0,033	0,095				
F13:103 G>T	G / G	27 (36 %)	116 (56,5 %)	2	11,04	0,004*	0,19
	G / T	46 (61,3 %)	80 (39 %)				
	T / T	2 (2,7 %)	9 (4,4 %)				
	G	0,667	0,76	1	5,02	0,03*	0,13
	T	0,333	0,24				
FGB:455 G>A	G / G	43 (57,3 %)	123 (60 %)	2	0,525	0,769	0,08
	G / A	25 (33,3 %)	68 (33,2 %)				
	A / A	7 (9,3 %)	14 (6,8 %)				
	G	0,74	0,766	1	0,4	0,53	0,03
	A	0,26	0,234				
ITGA2:807 C>T	C / C	29 (38,7 %)	76(37 %)	2	0,154	0,926	0,07
	C / T	35 (46,7 %)	101 (49,2 %)				
	T / T	11 (14,6)	28 (13,6 %)				
	C	0,62	0,618	1	0,00	0,97	0,002
	T	0,38	0,382				
ITGB3:1565T>C	T / T	55 (73,3 %)	151 (73,6 %)	2	1,568	0,457	0,09
	T / C	15 (20 %)	47 (23 %)				
	C / C	5 (6,7 %)	7 (3,4 %)				
	T	0,833	0,851	1	0,15	0,698	0,02
	C	0,167	0,149				
PAI-1:675 5G>4G	5G / 5G	12 (16 %)	49 (23,9 %)	2	5,143	0,076	0,16
	5G / 4G	32 (42,7 %)	99 (48,3 %)				
	4G / 4G	31 (41,3 %)	57 (27,8 %)				
	5G	0,373	0,480	1	4,66	0,031*	0,09
	4G	0,627	0,520				

Примечание. df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; χ^2 – значение хи-квадрат.

Следует отметить, что обнаруженные закономерности имеют не столь большие интенсивности,

что выражается в небольших значениях V-критерия Крамера (табл. 1).

Таблица 2

Частота генотипов полиморфизма генов *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *PAI-1* в зависимости от тяжести течения гриппа

Полиморфизм генов тромбофилии		Тяжесть течения гриппа			Относительный риск (ОР)		
		Легкая ¹ (n = 37)	Средняя ² (n = 83)	Тяжелая ³ (n = 85)	ОР ²⁻¹ (95% ДИ)	ОР ³⁻¹ (95% ДИ)	ОР ³⁻² (95% ДИ)
<i>F2</i> : 20210G>A	G / G	37 (100 %)	81 (97,6 %)	84 (98,8 %)	–	–	1,5 (0,3; 7,6)
	G / A	0	2 (2,4 %)	1 (1,2 %)	–	–	0,6 (0,1; 3,2)
	A / A	0	0	0	–	–	–
	G	1	0,988	0,994	–	–	1,0 (0,3; 2,6)
	A	0	0,012	0,06	–	–	1,0 (0,4; 2,7)
<i>F5</i> : 1691G>A	G / G	36 (97,3 %)	81 (97,6 %)	81 (95,3 %)	1,0 (0,4; 2,3)	0,9 (0,5; 1,4)	0,7 (0,4; 1,3)
	G / A	1 (2,7 %)	2 (2,4 %)	4 (4,7 %)	0,9 (0,1; 2,1)	1,1 (0,7; 1,8)	1,3 (0,7; 2,3)
	A / A	0	0	0	–	–	–
	G	0,986	0,98	0,976	1,0 (0,5; 2,3)	0,9 (0,5; 1,3)	0,7 (0,4; 1,3)
	A	0,135	0,12	0,024	0,9 (0,4; 2,1)	1,1 (0,7; 1,1)	1,3 (0,7; 2,3)
<i>F7</i> : 10976 G>A	G / G	34 (91,9 %)	71 (85,5 %)	63 (74,1 %)	0,8 (0,6; 1,1)	0,7 (0,6; 0,9)	0,7 (0,5; 0,9)
	G / A	3 (8,11 %)	10 (12,1 %)	22 (25,9 %)	1,5 (0,4; 5,0)	1,3 (1,1; 1,6)*	1,5 (1,1; 2,0)*
	A / A	0	2 (2,41 %)	0	–	–	–
	G	0,959	0,916	0,871	0,8 (0,6; 1,0)	0,7 (0,6; 0,9)*	0,8 (0,6; 1,0)
	A	0,041	0,084	0,129	1,2 (0,9; 1,3)	1,3 (1,1; 1,5)*	1,2 (0,9; 1,6)
<i>F13</i> : 103 G>T	G / G	18 (48,65 %)	50 (60,2 %)	48 (56,5 %)	1,1 (0,9; 1,5)	1,1 (0,8; 1,4)	0,9 (0,7; 1,2)
	G / T	18 (48,65 %)	29 (35 %)	33 (38,8 %)	0,8 (0,6; 1,1)	0,8 (0,7; 1,1)	1,1 (0,8; 1,5)
	T / T	1 (2,7 %)	4 (4,8 %)	4 (4,7 %)	1,1 (0,7; 1,8)	1,2 (0,7; 1,8)	1,0 (0,5; 2,0)
	G	0,729	0,777	0,759	1,0 (0,9; 1,3)	0,9 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 1,2)
	T	0,271	0,223	0,241	0,9 (0,7; 1,1)	0,9 (0,7; 1,1)	1,0 (0,8; 1,3)
<i>PAI-1</i> : 675 5G>4G	5G / 5G	10 (27 %)	19 (22,9 %)	20 (23,5 %)	0,9 (0,7; 1,2)	0,9 (0,7; 1,2)	1,0 (0,7; 1,4)
	5G / 4G	20 (54,1 %)	47 (56,6 %)	32 (37,7 %)	1,0 (0,7; 1,5)	0,8 (0,6; 1,0)	0,7 (0,5; 1,0)*
	4G / 4G	7(18,9)	17 (20,5 %)	33 (38,8 %)	1,1 (0,5; 2,4)	1,3 (1,0; 1,6)*	1,5 (1,1; 2,0)*
	5G	0,541	0,513	0,423	0,9 (0,8; 1,1)	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,7; 1,1)
	4G	0,459	0,487	0,577	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)

Примечание. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ДИ – доверительный интервал.

Сравнительный анализ частот DRB1-специфичностей между заболевшими гриппом A(H1N1)2009 и здоровыми беременными женщинами, а также изучение полиморфизма в зависимости от степени перенесенной инфекции не выявил значимой разницы. Отмечена лишь некоторая тенденция в сторону накопления среди заболевших пациенток аллелей DRB1*04 (27,6 % против 20,5 % в контроле), DRB1*01 (23,3 % против 18,2 %), DRB1*03 (19 % против 13,6 %), DRB1*09 (6 % против 0 %) (табл. 3).

Носительство генотипа DRB1*01*04 отмечено только у 9,1 % здоровых резидентов при отсутствии такового среди беременных с гриппом ($p = 0,001$). Аналогично этому протекторами выступили генотипы DRB1*07*08 ($p = 0,042$; ОР = 11,11), DRB1*11*13 ($p = 0,032$; ОР = 3,7) (табл. 4). И, наоборот, генотипы *01*11, *07*15, *04*04, *04*13, *07*15 замечены только среди лиц с гриппом при их отсутствии в группе сравнения.

В целом распространенность генотипов в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции не различалась (табл. 5). Однако риск тяжелого течения гриппа при носительстве генотипа DRB1*07*15 увеличивался в 3,4 раза (ОР = 3,4; 95% ДИ 0,8–7,5). Генотип *16*16 встречался только у 1 едва не умершей женщины с тяжелым течением гриппа.

При проведении совокупного анализа полиморфизмов генов-кандидатов нарушений гемостаза и HLA-маркеров тяжелого течения заболевания выявлено, что генотип DRB1*07*15 в 4,5 % (3 из 67) случаев сочетался с одновременным носительством генотипов мутантного варианта *PAI-1*:675 4G/4G и мутантного аллеля *F7* в гетерозиготном состоянии. У пациентки с крайне тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 отмечено одновременное носительство полиморфизма DRB1*16*16 и мутантного генотипа *PAI-1*:675 4G/4G. Генотип DRB1*01*01 с мутантным генотипом *PAI-1*:675 4G/4G у 3 % (2 из 67) резидентов ассоциировался с тяжелым течением гриппа.

Таблица 3

HLA -фенотип у заболевших (по степени тяжести) и незаболевших гриппом беременных

HLA-фенотип	Абс. число (%), частота гена				
	Контрольная группа (n = 44)	Основная группа (n = 163)	Основная группа по степени тяжести перенесенной инфекции		
			Легкое течение (n = 30)	Среднетяжелое течение (n = 66)	Тяжелое течение (n = 67)
01	8 (18,2 %) 0,09	38 (23,3 %) 0,12	10 (33,3 %) 0,17	16 (24,2 %) 0,12	12 (17,9 %) 0,09
03	6 (13,6 %) 0,07	31 (19,0 %) 0,1	4 (13,3 %) 0,07	16 (24,2 %) 0,12	11 (16,4 %) 0,08
04	9 (20,5 %) 0,10	45 (27,6 %) 0,14	6 (20,0 %) 0,1	18 (27,3 %) 0,14	21 (31,3 %) 0,16
06	0	1 (0,6 %) 0,00	1 (3,3 %) 0,02	0	0
07	18 (40,9 %) 0,20	45 (27,6 %) 0,14	5 (16,7 %) 0,09	17 (25,8 %) 0,13	23 (34,3 %) 0,17
08	4 (9,1 %) 0,05	10 (6,1 %) 0,03	3 (10,0 %) 0,05	3 (4,5 %) 0,02	4 (6,0 %) 0,03
09	0	6 (3,7 %) 0,02	1 (3,3 %) 0,02	1 (1,5 %) 0,01	4 (6,0 %) 0,03
10	0	6 (3,7 %) 0,02	2 (6,7 %) 0,04	3 (4,5 %) 0,02	1 (1,5 %) 0,01
11	10 (22,7 %) 0,11	36 (22,1 %) 0,11	9 (30,0 %) 0,15	16 (24,2 %) 0,12	11 (16,4 %) 0,08
12	2 (4,5 %) 0,02	7 (4,3 %) 0,02	1 (3,3 %) 0,02	3 (4,5 %) 0,02	3 (4,5 %) 0,02
13	15 (34,1 %) 0,17	42 (25,8 %) 0,13	10 (33,3 %) 0,17	15 (22,7 %) 0,11	17 (25,4 %) 0,13
14	2 (4,5 %) 0,02	11 (6,7 %) 0,03	2 (6,7 %) 0,04	4 (6,1 %) 0,03	5 (7,5 %) 0,04
15	9 (20,5 %) 0,11	39 (23,9 %) 0,12	4 (13,3 %) 0,07	19 (28,8 %) 0,14	16 (23,9 %) 0,12
16	5 (11,4 %) 0,06	9 (5,5 %) 0,03	2 (6,7 %) 0,04	1 (1,5 %) 0,01	6 (9,0 %) 0,04

Примечания. сравнения частот HLA-фенотипов всех групп имеют значения $p > 0,05$.

Таблица 4

Частоты DRB1 генотипов HLA у заболевших и незаболевших гриппом беременных

Генотип	Незаболевшие беременные (n = 44)	Заболевшие гриппом беременные (n = 163)	χ^2	p	ОР (95% ДИ)
*01*04	4 (9,1 %)	0	10,6	0,001*	–
*01*01	0	5 (3 %)	0,38	0,53	–
*01*07	2 (4,5 %)	3 (1,8 %)	0,2	0,6	–
*01*11	0	9 (5,5 %)	1,39	0,24	–
*01*13	2 (4,5 %)	3 (1,8 %)	0,23	0,62	–
*01*15	1 (2,2 %)	6 (3,7 %)	0,00	0,9	–
*03*04	0	4 (2,4 %)	0,19	0,67	–
*03*07	2 (4,5 %)	5 (3,1 %)	0,00	0,9	–
*04*04	0	5 (3,1 %)	0,3	0,5	–
*04*07	4 (9,1 %)	7 (4,3 %)	0,77	0,37	–
*04*13	0	9 (5,5 %)	1,38	0,24	–
*07*08	3 (6,8 %)	1 (0,6 %)	4,14	0,04*	11,11 (0,4; 12,6)
*07*15	0	10 (5,5 %)	1,39	0,24	–
*11*13	6 (13,6 %)	6 (3,6 %)	4,59	0,03*	3,7 (0,6; 6,5)
*11*15	2 (4,5 %)	2 (1,2 %)	0,64	0,42	–
*12*13	2 (4,5 %)	0	3,48	0,06	–
*13*15	1 (2,3 %)	6 (3,7 %)	0,00	0,9	–
*16*16	0	1 (0,6 %)	0,5	0,48	–

Примечания. ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; * – уровень значимости $p < 0,05$.

Таблица 5

Частоты HLA DRB1 генотипов у заболевших гриппом беременных в зависимости от степени тяжести гриппа

Генотип	Степень тяжести гриппа			1–2		1–3		2–3	
	Легкая (n = 30)	Средняя (n = 66)	Тяжелая (n = 67)	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
*01*01	1 (3,3 %)	1 (1,5 %)	3 (4,4 %)	0,04	0,53	0,08	1,0	0,21	0,64
*03*04	0	2 (2,9 %)	2 (2,9 %)	0,04	1,0	0,03	1,0	0,24	0,62
*07*08	0	0	1 (1,4 %)	–	–	0,16	1,0	0,00	0,94
*07*15	0	2 (2,9 %)	7 (10,4 %)	0,1	0,6	3,3	0,07	1,84	0,175
*01*11	3 (10 %)	3 (4,5 %)	3 (4,4 %)	0,32	0,57	0,34	0,56	0,16	0,69
*04*13	0	6 (9 %)	3 (4,4 %)	1,5	0,17	0,29	0,55	0,51	0,47
*07*15	0	2 (2,9 %)	8 (10,4 %)	0,03	1,0	1,9	0,09	2,62	0,10
*11*13	1 (3,3 %)	3 (4,5 %)	2 (2,9 %)	0,07	1,0	0,2	1,0	0,00	0,98
*16*16	0	0	1 (1,4 %)	–	–	0,17	1,0	0,00	0,99

Примечания. 1–2 – сравнение частот генотипов HLA DRB1 при легком и среднетяжелом течении гриппа; 1–3 – сравнение частот генотипов HLA DRB1 при легком и тяжелом течении; 2–3 – сравнение частот генотипов HLA DRB1 при среднетяжелом и тяжелом течении гриппа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические дефекты, компенсированные в условиях обычной жизнедеятельности, часто выявляются при развитии гриппа, как и многих других острых респираторных инфекций, т. к. создается характерная патогенетическая ситуация, когда на основные системы пациента добавляется нагрузка [5]. Накопление аллеля А гена F7 у заболевших гриппом, носительство которого, по данным литературы, предрасполагает к геморрагическим состояниям, а также ассоциация с геном-кандидатом тромбозов [7] PAI-1:675 4G/4G в группе с тяжелым гриппом вносит определенную лепту в подтверждение этой теории.

Высокий полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости, изобретение эффективных противoinфекционных препаратов создают некоторую сложность выявления вариантов генов системы HLA, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходом различных инфекционных заболеваний [4]. Вероятно, генотипы, обнаруженные только у заболевших гриппом беременных, такие как HLA DRB1 *01*11, *04*04, *04*13, *07*15 могут претендовать на статус молекулярно-генетических маркеров повышенной восприимчивости к вирусу гриппа, а в качестве протекторов рассматривать полиморфные варианты DRB1*01*04, *07*08, *11*13. При этом детерминанты HLA DRB1 *07*15, *16*16 ассоциированы с тяжелым течением гриппа A(H1N1) pdm2009.

Еще во второй половине прошлого века была сформулирована теория, согласно которой подверженность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с факторами среды патологическим фенотипом [1]. Полученные нами данные показывают возможное влияние определенных генетических полиморфизмов на степень тяжести клинических форм гриппа A(H1N1) pdm2009, например, как, сочетанное

носительство генов-кандидатов нарушений гемостаза F7: 0976G/A и PAI-1:675 4G/4G с генотипами HLA DR B1*07*15, *16*16, DRB1*01*01, у беременных с тяжелым течением респираторной инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Генотипы F7:10976 G/A и PAI-1:675 4G/4G повышают риск развития тяжелого гриппа в 1,3–1,5 раза.
2. Носительство генотипов DRB1*07*15 и DRB1*16*16 ассоциировано с осложненным течением гриппа.
3. Сочетанное присутствие генотипов F7:0976GA, PAI-1:6754G4G и HLA DRB1*07*15, *16*16, DRB1*01*01, возможно, детерминирует развитие тяжелых форм гриппа.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
Baranov VS (Ed.) (2009). The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine [Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny], 528.
2. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Чарторижская Н.Н., Трубицына А.Ю. Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе A(H1N1)2009 // Доктор.Ру. Гинекология эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 64–68.
Belokrinitskaya TE, Tarbaeva DA, Chartorizhskaya NN, Trubitsina AY (2013). Maternal mortality and obstetric cases with high risk of lethal outcome at A(H1N1)2009 influenza [Materinskaja smertnost' i akusherskie sluchai s vysokim riskom letal'nogo ishoda pri grippe A(N1N1)2009]. *Doktor.Ru. Ginekologija, jendokrinoologija*, 1, 64–68.
3. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. Грипп A (H1N1) pdm09 и беременность. – Новосибирск: Наука, 2014. – 160 с.

Belokrinitskaya TE, Tarbaeva DA, Trubitsyn AY (2014). Influenza A (H1N1)pdm09 and pregnancy [Gripp A (H1N1)pdm09 i beremennost'], 160.

4. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности» // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 3. – С. 172–176.

Boldyreva MN, Alekseev LP (2006). HLA and natural selection. The hypothesis of “pre-functional property of heterozygosity” [HLA i estestvennyj otbor. Gipoteza «pre-imushchestva funktsional'noj geterozigotnosti»]. *Immunologiya*, 27 (3), 172-176.

5. Кострюкова Е.С., Захаржевская Н.Б., Костин П.А., Ильина Е.Н., Ларин А.К., Грибанов О.Г., Селезнева О.В., Приходько Е.А., Акопиан Т.А., Генерозов Э.В., Лазарев В.Н., Левицкий С.А., Кондратов И.Г., Алексеев Д.Г., Базалеев Н.А., Климова Е.А., Есаулова М.Р., Ющук Н.Д., Говорун В.М., Сергиенко В.И. Генетический анализ вируса гриппа АН1N1 «пандемический» в условиях эпидемии // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 5–11.

Kostryukova ES, Zakharzhevskaya NB, Kostin PA, Ilyina EN, Larin AK, Griбанov OG, Selezneva OV, Prihodko EA, Akopian TA, Generozov EV, Lazarev VN, Levitsky SA, Kondratov IG, Alexeev DG, Bazaleev NA, Klimova EA, Esaulova MR, Yushuk ND, Govorun VM, Sergienko VI (2011). Genetic analysis of the virus AH1N1 flu “pandemic” in the epidemic [Geneticheskij analiz virusa grippa AH1N1 «pandemicheskij» v usloviyah jepidemii]. *Pulmonologiya*, 5, 5-11.

6. Ланг Т.А., Сесик А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

Lang TA, Sesik M (2011). How to describe statistics in medicine. Annotated guidance for authors, editors and reviewers. [Kak opisyyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzyentov], 480.

7. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 1056 с.

Makatsariya AD (2011). Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecologic practice [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike], 1056.

8. Петров А.А., Емельянова А.Н., Чарторижская Н.Н., Витковский Ю.А. Случай тяжелого течения заболевания, вызванного штаммом вируса гриппа А/Н1N1, у молодой женщины в послеродовом периоде // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 90–93.

Petrov AA, Yemeljanova AN, Chartorizhskaya NN, Vitkovskiy YA (2012). Case of severe course of the disease caused by influenza strain A/H1N1 in young woman in postpartum period [Sluchaj tjazhelogo techeniya zabolevaniya, vyzvannogo shtammom virusa grippa A/H1N1, u molodoj zhenshhiny v poslerodovom periode]. *Infekcionnye bolezni*, 10 (2), 90-93.

9. Al Hajjar S, McIntosh K (2010). The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann. Saudi. Med.*, 30 (1), 1-10.

10. CDC (2009). Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: Considerations for clinicians. http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm.

Сведения об авторах Information about the authors

Тарбаева Долгорма Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Tarbaeva Dolgorma Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Chita State Medical Academy (672007, Chita, ul. Gorkogo, 39A; e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: tanbell24@mail.ru)

Belokrinitskaya Tatiana Evgenjevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of Chita State Medical Academy (e-mail: tanbell24@mail.ru)