

Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA DRB1 У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРИППА A(H1N1)PDM2009

Читинская государственная медицинская академия,
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-32-00-85, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, г. Чита

Резюме

Проведено HLA-генотипирование локуса DRB1 у 163 заболевших гриппом A (H1N1)pdm2009 беременных. Обнаружена протекторная роль в отношении гриппа A(H1N1)pdm2009 генотипов HLA DRB1*01*04, DRB1*07*08, DRB1*11*13 ($p < 0,05$). Полиморфизм HLA DRB1*07*15 ассоциирован с осложненным течением гриппа (ОР=3,4; 95 % ДИ 0,8-7,5). Генотип DRB1*16*16 отмечен только в одном случае с крайне тяжелым течением гриппа.

Ключевые слова: полиморфизм HLA DRB1, тяжелый грипп A (H1N1)pdm2009, беременность.

D.A. Tarbaeva, T.E. Belokrinitskaya

POLYMORPHISM OF HLA DRB1 GENES IN PREGNANT WOMEN WITH SEVERE INFLUENZA A(H1N1)PDM2009

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

Frequency of HLA-DRB1 locus was studied in 163 cases of influenza A (H1N1) pdm2009 pregnant. Genotypes HLA DRB1*01*04, DRB1*07*08, DRB1*11*13 showed a protective role from influenza A(H1N1)pdm2009 ($p < 0,05$). Polymorphism HLA DRB1*07*15 was associated with severe complicated flu (H1N1)pdm09 (RR = 3,4; 95 % CI 0,8-7,5). Genotype DRB1*16*16 was observed only in one near miss case of influenza in pregnancy.

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

Значимость проблемы гриппа A (H1N1)2009 у беременных очень велика: как показала пандемия 2009 года и последующие ежегодные эпидемические вспышки заболевания, данная инфекция представляет серьезную опасность для матери и плода [1, 4, 5]. По данным официальной статистики в период эпидемии 2009–2010 гг. в Забайкальском крае переболело гриппом 27,9 % беременных, у 9,4 % из которых инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальными пневмониями; летальность беременных составила 0,12 % и была кратно выше, чем в общей популяции 0,05 % ($\chi^2=0,05$) [1, 5].

Восприимчивость людей к инфекционным агентам обусловлена генетически, в этом аспекте 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 [2]. Общеизвестно, что существуют HLA специфичности (аллели), обладающие положительной ассоциацией с заболеванием, и, напротив, выполняющие роль «протекторов».

Целью исследования – определение HLA маркеров тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm2009 у беременных.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 163 женщины (основная группа), перенесших грипп A(H1N1)pdm09 во время беременности, из них 67

женщин перенесли грипп тяжелой степени, 66 – средней степени тяжести, 30 – легкой степени. В группу сравнения были включены путем случайного отбора 44 женщины, проживающие в г. Чите, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом A(H1N1)pdm09 и ОРВИ. Женщины обеих групп были сопоставимы по паритету и возрасту.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления 14 групп аллелей гена DRB1 главного комплекса тканевой совместимости человека проведено на ДНК, полученной из периферической крови. В качестве метода 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-ГС-ГЕНЕТИКА и ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Статистический анализ выполнен в Центре БИО-СТАТИСТИКА (руководитель В.П. Леонов). Для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Об ассоциации аллелей или генотипов с предположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР). Границы 95 % доверительного интервала (ДИ) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 4 от 17.11.12 г.).

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе частот DRB1-специфичностей между заболевшими гриппом A(H1N1)2009 и здоровыми беременными женщинами, а также изучении полиморфизма в зависимости от степени перенесенной инфекции статистически значимых различий не выявлено. Среди заболевших пациенток отмечена лишь некоторая тенденция в сторону накопления аллелей DRB1 *04 (27,6 % против 20,5 % в контроле), DRB1*01 (23,3 vs 18,2 %), DRB1*03 (19 vs 13,6 %), DRB1*09 (6 vs 0 %) (табл. 1).

Таблица 1

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

Группы	Контрольная группа (n=44)	Основная группа (n=163)	Основная группа по степени тяжести перенесенной инфекции		
			легкое течение (n=30)	средне-тяжелое течение (n=66)	тяжелое течение (n=67)
	абс. число (%), частота гена	абс. число (%), частота гена	абс. число (%), частота гена	абс. число (%), частота гена	абс. число (%), частота гена
HLA-фенотип					
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

Примечание. Сравнения частот HLA-фенотипов всех групп имеют значения $p > 0,05$.

Генотип DRB1*01*04 идентифицирован только у 9,1 % здоровых резидентов при отсутствии такового среди беременных с гриппом ($p=0,001$). Кроме того протекторами выступили генотипы DRB1*07*08 ($p=0,042$; OP=11,11), DRB1*11*13 ($p=0,032$; OP=3,7) (табл. 2). И, наоборот, генотипы *01*11, *07*15, *04*04, *04*13, *07*15 выявлены только среди лиц с гриппом при их отсутствии в группе сравнения.

В целом анализ распространенности генотипов в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции не обнаружил значимой разницы (табл. 3). Однако риск тяжелого течения гриппа при носительстве генотипа DRB1*07*15 увеличивался в 3,4 раза (OP=3,4;

95 % ДИ 0,8-7,5). Генотип *16*16 зарегистрирован только у одной, едва не умершей, женщины с тяжелым течением гриппа.

Таблица 2

Частоты DRB1 генотипов HLA у заболевших и незаболевших гриппом беременных

Генотип	Незаболевшие беременные (n=44)	Заболевшие гриппом беременные (n=163)	χ^2	p	OP (95 % ДИ)
	абс., (%)	абс., (%)			
*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	9 (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	—

Примечание. OP – относительный риск, 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; * – уровень значимости $p < 0,05$.

Таблица 3

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
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)						
*01*01	1 (3,3 %)	1 (1,5 %)	3 (4,4 %)	0,04	0,53	0,08	1,0	0,21	0,64
*01*11	3 (10 %)	3 (4,5 %)	3 (4,4 %)	0,32	0,57	0,34	0,56	0,16	0,69
*03*04	0	2 (2,9 %)	2 (2,9 %)	0,04	1,0	0,03	1,0	0,24	0,62
*04*13	0	6 (9 %)	3 (4,4 %)	1,5	0,17	0,29	0,55	0,51	0,47
*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
*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

Примечание. 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.

Сложность выявления вариантов генов системы HLA, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходом различных инфекционных заболеваний, заключается в том, что гены HLA обладают высоким полиморфизмом и это далеко не единственный фактор, определяющий исход инфекционного процес-

са. Следует учитывать, что изобретение эффективных противoinфекционных препаратов усложняет поиск ассоциаций HLA и исхода заболевания [2].

В настоящее время опубликовано довольно много работ, посвященных поиску ассоциативных связей генов системы HLA с ОРВИ. Показано, что молекулярно-генетическими предикторами заболеваемости ОРВИ у рабочих нефтегазопромыслов являлись A10, B18, DR1, а маркерами резистентности – антигены HLA-A9, B7, B27, B40 [3]; фенотип HLA-B14 детерминирует повышенный риск возникновения повторных ларинготрахеитов при ОРВИ [6]. Индивидуумы с фенотипом HLA-B15 относительно резистентны к повторным заболеваниям. Тяжелое течение гриппа А чаще регистрировалось у юношей-носителей HLA-локусов -A10, -B8, -B14. Вместе с тем, среди пациентов с тяжелыми осложнениями гриппа в виде пневмонии со сливной формой инфильтрации HLA-B8 встречался в 2 раза реже, чем в целом в группе госпитализированных [7]. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, атипичная пневмония), вызванный особым типом коронавирусов в 2002 году в Китае с летальностью до 4 %, был ассоциирован с HLA-B*4601 [8], а генам HLA 1 класса локуса С – Cw1502 и 2 класса локуса DR-0301 присвоена протекторная роль [9].

Данные результаты носят предварительный характер и требуют дальнейших популяционных исследова-

ний. Некоторые ассоциативные связи генов главного комплекса гистосовместимости с гриппом, выявленные нами, объяснимы, с одной стороны, множественностью антигенных детерминант у возбудителя инфекции, с другой – полигенным контролем иммунного ответа, что ограничивает реализацию биологических эффектов, детерминированных различными генами системы HLA. Возможно, генотипы, обнаруженные только у заболевших гриппом беременных, такие как *01*11, *04*04, *04*13, *07*15 могут претендовать на статус молекулярно-генетических маркеров повышенной восприимчивости к вирусу гриппа, а генотипы DRB1*01*04, *07*08, *11*13, напротив, могут выступать самостоятельными протекторами. При этом детерминанты HLA*07*15, *16*16 ассоциированы с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm2009.

Выводы

1. Носительство генов HLA DRB1*01*04, DRB1*07*08, DRB1*11*13 выполняет протекторную роль в отношении гриппа A(H1N1)pdm2009.

2. Присутствие в фенотипе у беременных женщин DRB1*07*15 ассоциировано с тяжелым течением гриппа.

3. Генотип DRB1*16*16 выявлен только в одном случае – у едва не умершей женщины с тяжелым гриппом A(H1N1)pdm2009.

Литература

1. Белокриницкая Т.Е. и др. Материнская смертность и едва не умершие женщины при гриппе A(H1N1) 2009 // Доктор Ру. – 2013. – № 1 (79). – С. 64-68.
2. Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Болдырева Маргарита Николаевна. – М., 2007. – 47 с.
3. Ильинских Н.Н. и др. Маркеры системы HLA у больных респираторными инфекциями у рабочих нефтегазопромыслов севера Томской области // Актуальные проблемы современной науки : сборник науч. тр. – Томск, 2013. – С. 67-68.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 456 с.
5. Родина Н.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)09 // Итоги эпидемии

гриппа : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международ. участием. – Чита, 2010. – С. 165-167.

6. Савченко Н.А. Клинико-генетические аспекты острых стенозов гортани, трахеи и бронхов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Савченко Нина Анатольевна. – СПб, 1994. – 15 с.

7. Цыбалова Л.М. Значение гетерогенности человеческой популяции по антигенам гистосовместимости и некоторых экологических факторов для эпидемического процесса при гриппе и ОРЗ : дисс. ... д-ра мед. наук / Цыбалова Людмила Марковна. – СПб., 2003. – 329 с.

8. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // BMC Medical Genetics. – 2003. – Vol. 4. – P. 9.

9. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection // Viral Immunol. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 421-426.

Literature

1. Maternal mortality and nearly dead woman because of influenza virus A (H1N1) 2009 // Doctor Ru. – 2013. – № 1 (79). – P. 64-68.
2. Boldireva M.N. HLA (II class) and natural selection. «Functional» phenotype, hypothesis of advantage of «functional» heterozygosity: abstract of doctor of medical sciences thesis. – M., 2007. – P. 47.
3. HLA system markers in patients with respiratory infections working in oil and gas industries of north Tomsk region // Current issues of modern science: collection of scientific papers. – Tomsk, 2013. – P. 67-68.

4. On the sanitary and epidemiological state in Russian Federation in 2009: State report. – M: Federal center of hygiene and epidemiology of Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service, 2010. – P. 456.

5. Rodina N.N. Clinical and epidemiologic characteristic of influenza A (H1N1 virus) 09 // Results of influenza epidemics: materials of all-Russian science to practice conference with international participation. – Chita, 2010. – P. 165-167.

6. Savchenko N.A. Clinical and genetic aspects of acute laryngostenosis, tracheal and bronchial stenosis as a result of acute respiratory viral infections in children: thesis of candidate dissertation in medical sciences. – SPb., 1994 – P. 15.

7. Tsibalova L.M. Meaning of human population heterogeneity in antigens of histocompatibility and some ecologic factors that influence the epidemiology of the influenza and acute respiratory viral infections: thesis of

doctoral dissertation on medical sciences. – SPb., 2003. – P. 329.

8. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection // BMC Medical Genetics. – 2003. – Vol. 4. – P. 9.

9. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection // Viral Immunol. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 421-426.

Координаты для связи с авторами: *Тарбаева Долгорма Александровна* – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, e-mail: dolgorma35@mail.ru; *Белокриницкая Татьяна Евгеньевна* – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, тел. +7-914-469-32-25, e-mail: tanbell24@mail.ru.



УДК 618.13-002-08

Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ВЗОМТ НА ЭТАПЕ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В статье приведены результаты сравнительного анализа персонализированного подхода к проведению предгравидарной подготовки у пациенток с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза. Предложенный авторами алгоритм дифференцированного подхода включал два этапа проведения лечебных мероприятий. На 1-м этапе пациенткам с хроническим эндометритом проводилась антимикробная (с учетом характера микробных агентов и их чувствительности к антибиотикам) и неспецифической иммуномодулирующей терапии, с последующим назначением гормональной и антиагрегантной терапии (2-й этап). При наличии у полового партнера проявлений воспалительного генеза (воспалительный характер спермограммы, хронический уретрит, простатит, эпидидимит и т.д.) им также проводилась антимикробная терапия. Дальнейшая тактика ведения предусматривала проведение всем пациенткам с хроническим эндометритом оценки овариального резерва.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что использование персонализированного подхода у пациенток с хроническими формами ВЗОМТ на этапе предгравидарной подготовки позволило реализовать репродуктивный потенциал у 60,00 % пациенток, беременность у которых завершилась родами, а также увеличить частоту беременностей, завершившихся родами после программ ВРТ, в 1,9 раза.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания органов малого таза, вспомогательные репродуктивные технологии, предгравидарная подготовка.

T.Yu. Pestrikova, I.V. Yurasov, E.A. Yurasova, T.D. Kovaleva

PERSONALIZED APPROACH TO MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PELVIC DISEASES AT THE PRE-GRAVIDA STAGE

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The article presents the results of the comparative analysis of a personalized approach to the pre-gravida preparation of patients with chronic forms of inflammatory pelvic diseases (IPD). The authors suggest the algorithm of two stages management. At the first stage, the patients with chronic endometritis had antimicrobial therapy (with susceptibility and resistance test to antibiotics) and non-specific immune modulating therapy followed by hormone and anti-aggregation therapy (stage II). If sexual partners had symptoms of inflammation (inflammation signs in spermogram, chronic urethritis, prostatitis,