

## Literature

1. Flanady V., et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2011. – Apr. 16; 377 (9774). – P. 1331-1340.
2. Fretts R. C. Etiology and prevention of stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – № 193 (6). – P. 1923-1935.
3. Collins J. H. Umbilical cord accidents: human studies. *Semin Perinatol.* – 2002. – № 26. – P. 79-82.
4. Goldenberg R. L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 189 (3). – P. 867-73.
5. Goldenberg R. L., McClure E. M., Belizan J. M. Commentary: reducing the worlds stillbirths // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. – № 7.
6. Silver R. M. Fetal death // *Obstet. Gynecol.* – Jan. 2007. – P. 153-167.
7. Reddy U. M., et al. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 116 (5). – P. 1119-1126.
8. Strizhakov A. N., Ignatko I. V., Popov Y. Y. Etiology and pathogenesis of fetal death // *Questions of Gynecology, obstetrics and Perinatology.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 31-40.
9. Sukhanova L. P., Kuznetsova T. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia // *Electronic scientific journal «Social aspects of health».* – 2010. – № 4 (16).
10. Tumanov, V. A., Barinova I. V. Problem antenatal loss // *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* – 2009. – № 5. – P. 39-45.
11. Strizhakov A. N., Davydov A. I., et al. Fetal Physiology and pathology. – M.: Medicine, 2004. – P. 356.

**Координаты для связи с авторами:** Белозерцева Евгения Петровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, тел. +7-924-388-60-06, e-mail: belev.chita@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; Иозефсон Сергей Абрамович – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ЧГМА, e-mail: iozefsons@mail.ru; Салимова Мадинабону Долимжон-кизи – студентка педиатрического факультета ЧГМА, e-mail: belev.chita@mail.ru; Фёдорова Евгения Андреевна – студентка педиатрического факультета ЧГМА, e-mail: belev.chita@mail.ru.



УДК 916.921.5:616.151.5

Д. А. Тарбаева, Т. Е. Белокриницкая, Н. Н. Страмбовская, С. Д. Дагбаева

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ГРИППА А (H1N1) У БЕРЕМЕННЫХ

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

### Резюме

Полиморфизмы генов 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-1:6755G>4G изучены у 205 женщин, перенесших грипп А (H1N1) pdm09 во время беременности (основная группа), и 75 беременных, не заболевших в этот период ОРВИ (группа сравнения). 85 пациенток перенесли тяжелый осложненный грипп, 83 – средней степени тяжести, 37 – легкой степени. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом беременных (1,5%). Более того, генотип F2:20210 GA не выявлен ни в одном случае при легкой форме гриппа, а зарегистрирован только у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа F7:0976GA у пациенток с тяжелым течением гриппа была в 2,1 раза выше, чем при среднетяжелом (25,9% против 12,1%, p<0,05), и в 3,2 раза больше, чем при легком течении заболевания (25,9% против 8,11%, p< 0,05). Мутантный генотип PAI-1 4G/4G чаще обнаруживался при тяжелом течении гриппа 38,8% против 20,5% (p< 0,05) при среднетяжелом и 18,9% (p< 0,05) при легком. Сделано заключение, что генотипы F2:20210 GA, F7:0976 GA, PAI-1:675 4G/4G могут быть молекулярными предикторами тяжелого осложненного течения гриппа А (H1N1) pdm09 у беременных.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, гемостаз, грипп А (H1N1) pdm09, беременность.

D. A. Tarbaeva, T. E. Belokrynitskaya, N. N. Strambovskaya, S. D. Dagbaeva  
MOLECULAR-GENETIC DETERMINANTS OF SEVERE COMPLICATED INFLUENZA A (H1N1)  
IN PREGNANT WOMEN

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

Genes polymorphisms of 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-1:6755G>4G were studied in 205 women, suffered from flu A (H1N1) pdm09 during pregnancy (main group), and 75 pregnancies without a history of flu (comparison group). Severe complicated flu occurred in 85 patients, moderate degree – in 83 women, mild degree – in 37. Heterozygous carriage of mutant alleles F2 was detected only among flu-group pregnancies (1,5%). Moreover, genotype F2:20210 GA was found only in patients with severe and moderate degree of flu. The frequency of heterozygous genotype F7:0976GA was higher in the group of severe influenza compared with the patients of moderate degree flu group (25,9% vs 12,1%, p<0,05) and mild degree flu group (25,9% vs 8,11%, p<0,05). Mutant genotype PAI-14G/4G was associated with complicated forms of flu (38,8% vs 20,5%, p<0,05 in moderate degree flu group and 38,8% vs 18,9%, p<0,05 in mild degree flu group). We concluded, that polymorphisms of prothrombin gene (F2:20210 G>A), proconvertin gene (F7:0976 G>A), and inhibitor of tissue activator of plasminogene (PAI-1:6755G>4G) may be used as molecular predictors of severe complicated flu A (H1N1) pdm09 in pregnancy.

*Key words:* genetic polymorphism, hemostasis, flu A (H1N1) pdm09, pregnancy.

В 2009 году мир оказался на пороге первой в новом тысячелетии пандемии гриппа, неизбежность которой прогнозировалась мировым научным сообществом. В течение года после объявления пандемии заболело примерно 30% населения земного шара, случаи гриппа, обусловленные новым вирусом, были зафиксированы в 214 странах, из которых с летальным исходом к 10.08.2010 г. (даты окончания пандемии) – 18 449 человек (Еженедельный бюллетень по информационному мониторингу проявлений гриппа H1N1 за период 12.09.10–18.09.10).

Данная пандемия подтвердила ранее выявленные факты, что беременные женщины являются одной из самых уязвимых групп в популяции [1, 5, 7–10].

По официальным данным, за период эпидемии 2009 года переболели гриппом 28% беременных и 11,8% населения Забайкальского края, практически у каждой десятой беременной инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальной пневмонией (9,4% против 3,8% случаев в общей популяции), из них в состоянии крайней степени тяжести («near miss» – едва не умершие) находились 8,89% (20/225) пациенток [1, 5]. В целом, летальность от гриппа среди беременных Забайкалья составила 0,12% (3 случая), в общей популяции 0,05%, что позволило отнести эпидемию гриппа А (H1N1) pdm09 к категории тяжелых [5]. Во всех случаях материнской смертности, по данным патологоанатомических исследований, помимо признаков острого респираторного дистресс-синдрома обнаружены тяжелейшие проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1].

На современном этапе развития молекулярной генетики и медицины недостаточно изучены генетические маркеры, определяющие тяжелое и осложненное течение гриппа и вероятность развития осложнений. А. А. Петровым и соавт. (2012) описан случай злокачественного течения гриппа А (H1N1) у женщины в послеродовом периоде, осложненного тяжелым тромбозом, и выявлено, что больная являлась гомозиготным носителем мутации MTHFR C-677T [4]. Учитывая выраженные изменения гемостаза у беременных с гриппом, мы предположили о возможной роли генов-

кандидатов системы регуляции свертывания крови в детерминации развития тяжелых форм гриппа.

*Цель исследования:* изучение распределения полиморфизма генов 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-1:6755G>4G, определяющих нарушения гемокоагуляции у женщин, перенесших грипп А (H1N1) во время беременности в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 205 женщин (основная группа), перенесших грипп А (H1N1) pdm09 во время беременности, из них 85 женщин перенесли грипп тяжелой степени, 83 – средней степени тяжести, 37 – легкой степени. В группу сравнения были включены путем случайного отбора 75 женщин, проживающих в г. Чите, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом А (H1N1) pdm09 и ОРВИ. Женщины обеих групп были сопоставимы по паритету и возрасту.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма генов 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-1:6755G>4G проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве метода исследования использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика тромбофилии» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (руководитель В.П. Леонов). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух группах использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. В исследовании применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значение статистики Пирсона  $\chi^2$ , достигнутый уровень значимо-

сти (p) и показатель интенсивности связи V-Крамера. Значения уровня  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые [3].

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 4 от 17.11.2012 г.).

### Результаты и обсуждение

Изучение частот генотипов и аллелей искомым маркерам в обеих группах обнаружило соответствие равновесию Харди-Вайнберга (табл. 1).

Таблица 1

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

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

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

Анализ таблиц сопряженности показал отсутствие связи гена фибриногена FGB:455 G>A, гена интегринна ITGA2:807 C>T, гена интегринна ITGB3:1565 T>C с развитием гриппозной инфекции.

При мутации F2 вследствие увеличения концентрации протромбина усиливается образование тром-

бина, который в свою очередь по принципу обратной положительной связи активирует коагуляционный каскад, стимулируя образование активных факторов Va, VIIIa, XIa. Частота данной мутации в Европе составляет 1,7–3%, очень редко встречается среди населения Азии и Африки. У пациентов с венозными тромбозами мутация F2 обнаруживается в 4–8% случаев. Следствием мутации FV Leiden являются нарушения функционирования системы протеина C, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. В европейской популяции мутация F5 в общей популяции обнаруживается у 50% пациентов с тромбозами. У гетерозиготных носителей риск тромбозов возрастает по сравнению общей популяцией в 3–8 раз, а у гомозигот в 50–80 раз [6].

В исследованных группах мы не выявили гомозиготных мутаций в протромботических генах F2:20210 G>A и F5:1691 G>A. Однако отмечено, что показатель частоты мутантных аллелей полиморфизма представлен выше детерминант у больных гриппом значительно больше, нежели у представителей контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Так, гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом беременных 3 (1,5%), у интактных женщин оно отсутствовало. Носителей генотипа G/A фактора Лейден 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 F5:1691 GA встречался в 2 раза чаще в группе пациенток с тяжелым гриппом, нежели в группах с легким и среднетяжелым течением респираторной инфекции (табл. 2). Известно, что оба гена наследуются по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект может реализоваться даже при наличии одной копии поврежденного гена [6].

Мутация гена проконвертина, заключающаяся в замене гуанина на аденин в позиции 10976 приводит к снижению экспрессии гена F7 на 30% и соответственно пониженный уровень F7 является защитным фактором в развитии инфаркта миокарда и тромбозов, но с другой стороны повышается вероятность кровотечений. Частота встречаемости аллеля A в европейской популяции составляет 10% [6]. Исследование полиморфизма F7 показало, что генотип G/A встречался значительно чаще среди заболевших беременных (17%), чем у представителей контрольной группы – в 6,67% случаев ( $p = 0,05$ ) (табл. 1, 2). Выявлена зависимость: чем тяжелее протекал грипп, тем большая частота мутантного аллеля была обнаружена в гетерозиготном состоянии (табл. 2). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа F7:0976 GA у пациенток с тяжелым течением гриппа была в 2,1 раза выше, чем при среднетяжелом течении инфекции (25,9% против 12,1%,  $p < 0,05$ ), и в 3,2 раза больше, чем при легком течении заболевания (25,9% против 8,11%,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). Гомозиготный вариант A/A отмечен только среди лиц, перенесших среднетяжелую форму инфекции.

Таблица 2

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

Полиморфизм генов тромбофилии		Тяжесть течения гриппа			$\chi^2_{1-2}$	$\chi^2_{1-3}$	$\chi^2_{2-3}$
		легкое (1) (n=37)	среднетяжелое (2) (n=83)	тяжелое (3) (n=85)			
F2:20210 G>A	G/G G/A A/A	37 (100%) 0 0	81 (97,6) 2 (2,4%) 0	84 (98,8%) 1 (1,2%) 0	0,857 0,857 –	0,667 0,667 –	0,983 0,983 –
	G A	1 0	0,988 0,012	0,994 0,06	0,858	0,668	0,702
F5:1691 G>A	G/G G/A A/A	36 (97,3%) 1 (2,7%) 0	81 (97,6) 2 (2,4%) 0	81 (95,3%) 4 (4,7%) 0	0,591 0,591 –	0,987 0,987 –	0,699 0,699 –
	G A	0,986 0,135	0,98 0,12	0,976 0,024	0,593	0,977	0,691
F7:10976 G>A	G/G G/A A/A	34 (91,9%) 3 (8,11%) 0	71 (85,5%) 10 (12,1%) 2 (2,41%)	63 (74,1%) 22 (25,9%) 0	0,501 0,7 –	0,061 0,046* –	0,246 0,037* –
	G A	0,959 0,041	0,916 0,084	0,871 0,129	0,343	0,061	0,246
F13:103 G>T	G / G G / T T / T	18 (48,65%) 18 (48,65%) 1 (2,7%)	50 (60,2%) 29 (35%) 4 (4,8%)	48 (56,5%) 33 (38,8%) 4 (4,7%)	0,325 0,223 0,967	0,549 0,41 0,987	0,735 0,718 0,74
	G T	0,729 0,271	0,777 0,223	0,759 0,241	0,527	0,748	0,789
PAI-1:675 5G>4G	5G / 5G 5G / 4G 4G / 4G	10 (27%) 20 (54,1%) 7 (18,9)	19 (22,9%) 47 (56,6%) 17 (20,5%)	20 (23,5%) 32 (37,7%) 33 (38,8%)	0,797 0,95 0,961	0,854 0,137 0,05*	0,932 0,021* 0,015*
	5G 4G	0,541 0,459	0,513 0,487	0,423 0,577	0,799	0,12	0,129

Примечание.  $\chi^2_{1-2}$ ,  $\chi^2_{2-3}$ ,  $\chi^2_{1-3}$  – достигнутый уровень значимости при сравнении  $\chi^2$  для 1 и 2, 2 и 3, 1 и 3 групп; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Фактор XIII активируется под действием тромбина и способствует образованию сшивок между молекулами фибрина и его стабилизации. Мутация в гене F13 изменяет способность белка «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего сгустки становятся более тонкими и нестабильными. Напротив, гомозиготное носительство аллеля Т ассоциировано с образованием плотного фибринового сгустка. Частота этого полиморфизма в европейской популяции составляет 44%, у негроидной расы – 29%, тогда как в Азии лишь 2,5% [6, 11]. Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфизма F13:103 G>T показало, что 56,5% заболевших имеет 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).

Доказана роль PAI-1 в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. PAI-1 обладает способностью накапливаться в фибриновых сгустках в концентрации, превышающей его уровень в плазме, что приво-

дит к стабилизации сгустка и увеличению резистентности к фибринолизу. В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели 4G связывают с более высоким уровнем и активностью последнего, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю с нормальной и низкой активностью соответственно. Частота указанного полиморфизма в общей популяции достигает 20%. При варианте 4G/4G уровень PAI-1 повышается на 25%. [6, 12]. 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 распространенности генотипов PAI-1:675 5G>4G в зависимости от степени тяжести 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%,  $p < 0,05$ ). Гетерозиготный вариант PAI-1 наоборот значимо чаще отмечен в группе с неосложненными формами гриппа ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Следует отметить, что обнаруженные закономерности имеют не столь большие интенсивности, что выражается в небольших значениях V-критерия Крамера (табл. 1).

Не вызывает сомнений, что развитие гриппа, как и многих других острых респираторных инфекций, создает характерную патогенетическую ситуацию, когда на основные системы пациента добавляется нагрузка, выявляющая генетические дефекты, компенсированные в условиях обычной жизнедеятельности.

Е. С. Кострюковой и др. (2011) был проведен совокупный анализ полиморфизмов в генах человека, относящихся к системам регуляции свертывания крови, сурфактантного звена и сосудистого тонуса, продукты которых играют ведущую роль в патогенезе дистресс-синдрома и могут предопределять тяжелое протекание ОРВИ на небольшой выборке из 25 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа. У всех 25 пациентов присутствовали полиморфизмы, кодирующие сурфактантный протеин С и матриксную металлопротеиназу-1, ассоциированные с развитием бронхолегочной патологии. У 14 из 25 были обнаружены полиморфизмы с предрасположенностью к нарушениям регуляции сосудистого тонуса. У 13 из 25 были обнаружены полиморфизмы генов F2 и фибриноген [2].

Полученные нами данные подтверждают ассоциацию определенных генетических полиморфизмов со степенью тяжести клинического течения гриппа А (H1N1) pdm2009: протромботические мутации в генах F7, PAI-1 имели место у большинства пациенток с осложненным или среднетяжелым течением респираторного инфекционного заболевания.

Интересные результаты получены по VII коагуляционному фактору, мутантный полиморфизм которого по данным литературы предрасполагает к геморрагическим состояниям [6]. У заболевших гриппом отмечена тенденция в сторону увеличения гетеро- и гомозиготности в отношении мутантного аллеля F7. Возможно, наличие генотипа G/A и A/A гена F7



в большей степени у женщин с тяжелым и среднетяжелым гриппом объясняет развитие у них геморрагического синдрома.

В нашем исследовании не была обнаружена взаимосвязь в группах больных и здоровых женщин по гену PAI-1:675 5G>4G, одному из возможных генов-кандидатов, определяющих наследственную предрасположенность к сосудистым осложнениям и различным тромбоэмболиям [12]. Однако при градации по степеням тяжести перенесенной инфекции обнаружена ассоциация с мутантным генотипом 4G/4G, наиболее ярко проявившаяся в группе с тяжелым гриппом, что также вносит определенную лепту в объяснение причин тромбозов у пациенток с АН1N1-ассоциированной пневмонией.

Следует отметить, что в ходе данного исследования мы не учитывали другие, ранее описанные нами конфаундинг-факторы, способные влиять на степень тяжести возникшей гриппозной инфекции [1]. Однако обнаруженные закономерности дают основание полагать, что генотипы, ассоциированные с нарушениями

регуляции тромбообразования, определенным образом детерминируют развитие тяжелых форм течения заболевания.

### Выводы

Гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом беременных (1,5%), при этом генотип F2:20210 GA зарегистрирован только у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа.

У заболевших гриппом беременных значимо большая встречаемость генотипа F7:0976GA. Выявлена зависимость: чем тяжелее протекал инфекционный процесс, тем большей была частота мутантного аллеля F7-0976A.

Мутантный генотип PAI-14G/4G ассоциирован с тяжелым течением гриппа.

Генотипы F2:20210 GA, F7:0976GA, PAI-1:675 4G/4G могут быть молекулярными предикторами тяжелого течения гриппа А (H1N1) pdm09 у беременных.

### Литература

1. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Чарторижская Н.Н., Трубицына А.Ю. Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе А (H1N1) 2009 // Доктор.Ру. Гинекология эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 64-68.
2. Кострюкова Е.С., Захаржевская Н.Б., Костин П.А. и др. Генетический анализ вируса гриппа АН1N1 «пандемический» в условиях эпидемии // Пульмонология. – 2011. – № 5. – С. 5-11.
3. Ланг Т.А., Сесик А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
4. 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.
5. Родина Н.Н., Скрипченко Е.М., Дорожкова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) / 2009: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Итоги эпидемии гриппа АН1N1». – Чита: РИЦ ЧГМА, 2010. – С. 165-167.
6. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
7. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // Ann. Saudi. Med. – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 1-10.
8. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians [Electron resource]. – URL. – Regime of access: [http://www.cdc.gov/h1n1/clinical\\_pregnant\\_guidance.htm](http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm). (June 30, 2009).
9. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // Br. Med. J. – 2010. – Vol. 340. – P. 1279.
10. Elliott E. Pregnancy and Pandemic Flu // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 50, № 5. – P. 691-692.
11. Shafey M., Anderson J.L., Scarvelis D., Doucette S.P., et al. Factor XIII ValLeu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 635-641.
12. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N., et al. Plasminogen activator inhibitor-14G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1661-1665.

### Literature

1. Belokrinitskaya T.E., Tarbaeva D.A., Chartorizhskaya N.N., Trubitsyina A.Yu. Maternal mortality and obstetric cases with high risk of a lethal outcome at flu of A (H1N1) 2009 // the Doctor.Ru. Gynecology endocrinology. – 2013. – № 1. – P. 64-68.
2. Kostryukova E.S., Zaharzhvskaya N.B., Kostin P.A., et al. The genetic analysis of a virus of flu АН1N1 «pandemic» in the conditions of epidemic // Pulmonology. – 2011. – № 5. – P. 5-11.
3. Lang T.A., Sesik A. How to describe statistics in medicine. The annotated management for authors, editors and reviewers. – М.: Applied medicine, 2011. – 480 p.
4. Petrov A.A., Emelianova A.N., Chartorizhskaya N.N., Vitkovsky Yu.A. Severe influenza A/H1N1 at young woman in postpartum period: a case report. – Inf. Diseases. – 2012. – Vol. 10. – № 2. – P. 90-93 (in Russian).
5. Rodina N.N., Skripchenko E.M., Dorozhkova A.A. Kliniko-epidemiologicheskyy characteristic of flu of A (H1N1)/2009: materials of vseros. scient.-pract. conference with the international participation «Results of the АН1N1 flu epidemic» / ChGMA; Chita: RITs ChGMA, 2010. – P. 165-167.

6. Makatsariya A.D. Trombogemorragichesky complications in obstetric and gynecologic practice. – M.: «Medical information agency», 2011. – 1056 p.
7. Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // Am. Saudi. Med. – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 1-10.
8. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians [Electron resource]. – URL. – Regime of access: [http://www.cdc.gov/h1n1/clinical\\_pregnant\\_guidance.htm](http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm). (June 30, 2009).
9. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // Br. Med. J. – 2010. – Vol. 340. – P. 1279.
10. Elliott E. Pregnancy and Pandemic Flu // Clinical Infections Diseases. – 2010. – Vol. 50, № 5. – P. 691-692.
11. Shafey M., Anderson J.L., Scarvelis D., Doucette S.P., et al. Factor XIII ValLeu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 635-641.
12. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // Stroke. – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1661-1665.

**Координаты для связи с авторами:** *Тарбаева Долгорма Александровна* – канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС, e-mail: [dolgorma35@mail.ru](mailto: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](mailto:tanbell24@mail.ru); *Страмбовская Наталья Николаевна* – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, доцент, заведующий лабораторией молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ЧГМА, e-mail: [strambovska-ya@yandex.ru](mailto:strambovska-ya@yandex.ru); *Дагбаева Соелма Дамдиновна* – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ЧГМА, e-mail: [strambovska-ya@yandex.ru](mailto:strambovska-ya@yandex.ru).

