

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNF- α (G-308A) С ФОРМИРОВАНИЕМ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Н.А. Мироманова

Читинская государственная медицинская академия, Чита

Association of genetic polymorphism of a gene TNF- α (G-308A) with formation of the serious and complicated forms of a influenza at children

N.A. Miromanova

Chita State Medical Academy, Chita

Резюме. Проведено исследование распространенности полиморфного маркера гена фактора некроза опухолей- α G-308A у 201 ребенка при неосложненном и осложненном течении гриппа A H1N1pdm09. Установлено, что частота распространенности генотипов G/G и G/A у детей с нетяжелыми формами гриппа A H1N1pdm09 и при сезонном гриппе соответствует общепопуляционной. В случае развития пневмонии у детей при гриппе A H1N1pdm09, независимо от тяжести ее течения, а также при тяжелом течении бактериальной пневмонии распределение генотипов G/G и G/A отличалось от здоровой популяции детей. Обнаружено, что аллель A полиморфизма G-308A гена фактора некроза опухолей- α ассоциирована с развитием тяжелого и осложненного течения гриппа A H1N1pdm09.

Ключевые слова: грипп, пневмония, дети, полиморфизм, цитокины.

Введение

Одним из приоритетных направлений в молекулярной медицине является поиск генетических маркеров предрасположенности к хроническому, тяжелому и осложненному течению вирусных и бактериальных инфекций. При этом инфекционные заболевания представляют удобную модель для изучения роли молекулярных особенностей макроорганизма в развитии патологического процесса, так как позволяют разграничить влияние этиологического агента инфекционного заболевания и молекулярно-генетических особенностей инфицированного [1, 2]. Но, несмотря на очевидный интерес специалистов к этой проблеме, остаются нерешенными вопросы, касающиеся предрасположенности и резистентности организма человека к вирусным инфекциям, а также приводящие к разным исходам встречи макроорганизма с инфекционным агентом (выздоровление, формирование грозных осложнений, летальный исход). В значительной степени эта вариабельность ответа на воздействие патогена обусловлена поли-

Abstract. Research of prevalence of a polymorphic marker of a gene of the factor of a necrosis of tumors- α G-308A at 201 children is carried out at the uncomplicated and complicated current of influenza A H1N1pdm09. It is established, that frequency of prevalence of genotypes G/G and G/A at children with not serious forms of influenza A H1N1pdm09 and at a seasonal influenza corresponds population. In case of development of a pneumonia in children at influenza A H1N1pdm09, irrespective of gravity of its current, and also at a serious current of a bacterial pneumonia, distribution of genotypes G/G and G/A differed from healthy population of children. It is revealed, that an allele A polymorphism G-308A of a gene of the factor of a necrosis of tumors- α associations with development of the serious and complicated current of influenza A H1N1pdm09.

Key words: influenza, pneumonia, children, polymorphism, cytokines.

морфизмом генов, детерминирующих ключевые реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Считается, что своеобразной организующей системой, формирующей и регулирующей весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов, служат цитокины [3].

В настоящее время активно ведется поиск генетических полиморфизмов генов цитокинов у пациентов с инфекционной патологией. Благодаря этому выявлено, что у носителей полиморфных мутаций воспалительная реакция может сопровождаться различной продукцией цитокинов и, таким образом, обуславливать индивидуальные особенности течения инфекционного процесса и влиять на его исход. Проводимые в широком масштабе исследования полиморфизмов генов молекул, обеспечивающих ключевые реакции иммунитета, практически не коснулись изучения генетических полиморфизмов генов цитокинов при гриппе у детей, даже несмотря на то, что грипп является одной из инфекций, не теряющих медицинскую и социально-экономическую значимость [4]. Гене-

тическая способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости обуславливает высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции в виде повсеместного распространения, вовлечения в эпидемический процесс всех возрастных групп с формированием крупных эпидемий и пандемий [5]. В марте 2009 г. практически одновременно в Мексике и Калифорнии на спаде сезонной заболеваемости гриппом зарегистрирована заболеваемость и смертность от гриппа, отличающегося тяжелой клинической картиной с серьезными осложнениями, включающими бронхолит, пневмонию и отек легких. Вирусные изоляты, полученные от первых пациентов, принадлежали к подтипу вируса гриппа А H1N1, в дальнейшем установлено его тройное происхождение с сочетанием генов гриппа свиней, птиц и человека. Новый вирус гриппа стал стремительно распространяться по миру, и уже в октябре 2009 г. вирус АН1N1pdm09 — абсолютная копия Калифорнийского вируса полностью господствовал на территории России [6]. Отличительной особенностью данной эпидемии стало вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, в том числе и детей, но с избирательной тяжестью и высокой летальностью среди лиц молодого возраста, имеющих ожирение, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, вследствие первичной вирусной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Известно, что тяжелые и генерализованные формы инфекционного процесса могут сопровождаться гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с формированием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), ключевая роль в развитии которой отводится фактору некроза опухоли α (TNF- α) [7]. Кроме того, TNF- α играет ключевую роль и в развитии местного воспалительного ответа: инициирует синтез интерлейкинов (IL) 1 и 6, служит хемоаттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [3]. В связи с этим TNF- α вовлечен в патогенез большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний [8].

В связи с вышеуказанным представляется актуальным изучение генетических полиморфизмов генов цитокинов у детей при гриппе для расширения представлений о патогенетических механизмах формирования иммунного ответа и исхода болезни у носителей различных полиморфных мутаций.

Цель исследования — выявить роль генетического полиморфизма гена TNF- α (G-308A) в формировании тяжелых и осложненных форм в виде вторичной вирусно-бактериальной пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 у детей.

Материалы и методы

В исследование включены дети ($n = 201$) с гриппом А H1N1 pdm09 (сезон октябрь — декабрь 2009 г.), рандомизированные в две группы. Первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Диагноз гриппа А H1N1 pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и в большинстве случаев (98%) верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 2% больных диагноз верифицирован с помощью реакции торможения гемагглютинации в парных сыворотках с нарастанием титра антител к вирусу гриппа А H1N1 pdm09 в 4 и более раза к 10-му дню. Для определения тяжести течения гриппа А H1N1pdm09 пользовались общепринятой классификацией гриппа [9]. Группу сравнения для этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом А H3N2 в постпандемический период по гриппу А H1N1pdm09 (2011 — 2012 гг.), верифицированный путем идентификации РНК вируса в назофарингеальных мазках.

87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А H1N1 pdm09 объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [10]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [11]. Проводимое бактериологическое исследование мокроты/мазка из ротоглотки у детей с пневмонией выявляло следующий микробный пейзаж: *Staphylococcus aureus* (27,3%), стрептококковую флору (40%), редко встречались — *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Группой сравнения для второй клинической группы служили 50 детей с внебольничной пневмонией в постпандемический период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлены в таблице 1.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точка мутации TNF- α в позиции 308 (G>A). Амплификацию проводили в термоциклере (модель «Бис» — M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

| Группы обследуемых | n | Возраст, мес. | Пол, абс. число (%) | |
|---|-----|---------------|---------------------|------------|
| | | | Мальчики | Девочки |
| I клиническая группа | 114 | | 63 (55,3%) | 51 (44,7%) |
| Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести | 40 | 38,5±8,7 | 27 (67,5%) | 13(32,5%) |
| Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести | 56 | 56,5±8,7 | 29 (51,8%) | 27 (48,2%) |
| Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести | 18 | 59,3±8,2 | 7 (38,9%) | 11 (61,1%) |
| Группа сравнения (сезонный грипп) | 27 | 45,6±5,5 | 12(44,5%) | 15 (55,5%) |
| II клиническая группа | 87 | | 53 (60,9%) | 34 (39,1%) |
| Внебольничная пневмония нетяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09 | 67 | 19,98±1,6 | 43(64,2%) | 24 (35,8%) |
| Внебольничная пневмония тяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09 | 20 | 21,35±4,8 | 10 (50%) | 10 (50%) |
| Группа сравнения (внебольничная пневмония): | 50 | | | |
| – пневмония нетяжелая | 35 | 21,6±3,1 | 21 (60%) | 14 (40%) |
| – пневмония тяжелая | 15 | 19,73±3,6 | 9 (60%) | 6 (40%) |

бромистого этидия, в проходящем в ультрафиолетовом свете. В качестве контрольной группы (для оценки распределения генотипов исследуемых полиморфизмов в популяции) обследовано 200 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми клиническими группами.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». При сравнении частот и групп по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск и отношение шансов. Под относительным риском (ОР) понимают отношение частоты изучаемого исхода среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию. ОР не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости), он отражает силу связи между воздействием и заболеванием. Отношение шансов (ОШ) подразумевает отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Значение ОШ от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 – его увеличению, а ОШ, равное 1, означает отсутствие эффекта [12].

Результаты и обсуждение

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса G-308A гена TNF- α в группе больных и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

Частота встречаемости генотипов полиморфизма G-308A гена TNF- α среди здоровых лиц и у боль-

ных с разными вариантами течения гриппа представлена в таблице 2.

Установлено, что распределение генотипов G/G и G/A полиморфного маркера G-308A гена TNF- α соответствовало общепопуляционному у детей при сезонном гриппе ($p = 0,372$) и нетяжелых вариантах течения гриппа А H1N1 pdm09 ($p = 0,105$ и $p = 0,902$ соответственно при легком и среднетяжелом течении). Только у детей с тяжелым течением гриппа гомозиготный генотип G/G встречался чаще, а гетерозиготный генотип G/A – реже, чем в здоровой популяции ($p = 0,0001$). Оценивая распределение генотипов G/G и G/A изучаемого полиморфизма гена TNF- α среди больных с различными вариантами течения гриппа А H1N1 pdm09 относительно группы сравнения, выявлено, что статистическая разница отмечалась только у детей при тяжелом течении инфекции, вызванной вирусом гриппа А H1N1 pdm09 ($p = 0,005$). У детей с легкими и среднетяжелыми формами гриппа А H1N1 pdm09 генотипы G/G и G/A встречались с такой же частотой, что и среди больных сезонным гриппом ($p = 0,055$; $p = 0,478$ соответственно). Кроме того, распределение генотипов G/G и G/A исследуемого полиморфизма гена TNF- α среди пациентов с тяжелым течением гриппа А H1N1 pdm09 статистически отличалось от таковой у детей с нетяжелыми формами инфекции ($p = 0,02$; $p = 0,001$ соответственно при легком и среднетяжелом течении). Гомозиготный генотип A/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) встречался исключительно у детей при тяжелом течении гриппа А H1N1 pdm09 ($p = 0,0001$) и не обнаруживался у больных

Таблица 2

Распределение генотипов TNF- α (G-308A) среди больных с гриппом и здоровых индивидуумов

| Полиморфизм | Генотип G/G | Генотип G/A | Генотип A/A |
|---|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Группа контроля (n=200) | 104 (52%) | 96 (48%) | — |
| I клиническая группа | | | |
| Грипп А Н1N1pdm09 легкой степени (n = 40) | 27 (67,5%) | 13 (32,5%) | — |
| Грипп А Н1N1pdm09 средней степени (n = 56) | 29 (52%) | 27 (48%) | — |
| Грипп А Н1N1 pdm09 тяжелой степени (n = 18) | 12 (66,6%) ^{'**} | 3 (16,7%) ^{'**} | 3 (16,7%) ^{'**} |
| Группа сравнения – сезонный грипп (n = 27) | 11 (41%) | 16 (59%) | — |
| II клиническая группа | | | |
| Пневмония нетяжелая как осложнение гриппа А Н1N1 pdm09 (n = 67) | 42 (63%) ^{'#} | 23 (34%) ^{'#} | 2 (3%) ^{'#} |
| Пневмония тяжелая как осложнение гриппа А Н1N1pdm09 (n = 20) | 15 (75%) ^{'#/# #} | 2 (10%) ^{'#/# #} | 3 (15%) ^{'#/# #} |
| Группа сравнения – пневмония нетяжелая (n = 35) | 14 (40%) | 21 (60%) | — |
| Группа сравнения – пневмония тяжелая (n = 15) | 9 (60%) ['] | 5 (33,3%) ['] | 1 (6,7%) ['] |

* – статистическая значимость различий с контролем,

** – статистическая значимость различий при неосложненном гриппе А Н1N1 pdm09 с группой клинического сравнения,

– статистическая значимость различий при осложненном гриппе А Н1N1 pdm09 с группой клинического сравнения (нетяжелая пневмония),

– статистическая значимость различий между группами с нетяжелой и тяжелой пневмонией при гриппе А Н1N1-pdm09.

нетяжелыми вариантами его течения, а также среди исследуемых группы сравнения.

У детей с пневмонией при гриппе А Н1N1 pdm09, независимо от тяжести ее течения, распространенность генотипов G/G и G/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) отличалась от здоровой популяции детей. При этом генотип G/G регистрировался реже при нетяжелом и тяжелом вариантах течения пневмонии, а генотип G/A – чаще, чем в группе контроля ($p=0,01$ и $p=0,0001$ соответственно). В группе сравнения у детей с нетяжелым течением пневмонии, не ассоциированной с вирусом гриппа А Н1N1 pdm09, выявление генотипов G/G и G/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) соответствовало таковому у здоровых лиц. Однако у детей с тяжелыми формами бактериальной пневмонии вне сезона циркуляции вируса гриппа А Н1N1 pdm09 встречаемость генотипов G/G и G/A полиморфного маркера (G-308A) гена TNF- α соответствовала распространенности при пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа ($p=0,0001$).

Генотип A/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) регистрировался у детей с пневмонией при гриппе, независимо от тяжести ее течения, а также в группе сравнения у детей с нетяжелыми

формами течения бактериальной пневмонии. При этом отмечено, что данный генотип в 5 раз чаще встречался при тяжелом течении пневмонии у детей с гриппом ($p=0,025$).

Частота распределения аллельных вариантов гена TNF- α (G-308A) у здоровых лиц и у больных с осложненным и неосложненным течением гриппа отражена в таблице 3.

Распространенность аллелей G и A среди детей с различными вариантами течения гриппа соответствовала частоте их регистрации у здоровых детей. Кроме того, и между группами исследуемых пациентов нами не выявлена статистическая разница в частоте различных аллелей гена TNF- α (G-308A). Исключение составила лишь группа детей с легким течением гриппа А Н1N1 pdm09, у которых аллель G встречалась чаще, а аллель A, напротив, реже относительно группы сравнения – пациентов с сезонным гриппом ($p=0,029$).

Расчет отношения шансов показал, что мутантная аллель A повышает вероятность тяжелого течения гриппа А Н1N1 pdm09 у детей, ОШ при этом составило 1,1 с границами доверительного интервала (ДИ) от -1,99 до 2,29. А величина относительного риска, равная 1,1 [-1,49; 1,72], подтверждает

значимость аллеля А в формировании тяжелого гриппа у детей. При среднетяжелом течении гриппа А H1N1 pdm09 отношение шансов составило 1,0 [-1,32; 1,35], а ОР=1,0 [-0,99; 1,02], демонстрируя отсутствие зависимости мутантного аллеля А со среднетяжелыми формами гриппа. У детей с легким течением гриппа А H1N1 pdm09 отсутствие мутантной аллели А указывало на снижение риска тяжести заболевания (ОШ=0,61 [-3,05; 0,41], ОР=0,68 [2,49; 0,37]). Роль мутантной аллели А прослеживается и при осложненном течении гриппа А H1N1 pdm09. При тяжелом течении пневмонии у детей с гриппом А H1N1/v отношение шансов составило 1,22 [-2,58; 3,65], относительный риск – 1,04 [-0,57; 0,79], при нетяжелой пневмонии – 1,71 [0,53; 3,99] и 1,14 [-0,22; 0,96] соответственно. Кроме того, развитие тяжелой бактериальной пневмонии, вне сезона по гриппу А H1N1 pdm09, также ассоциировано с мутантной аллелью А полиморфизма G-308A в гене TNF- α (ОШ=1,21 [-1,8; 2,8], ОР=1,2 [-1,68; 2,67]).

Таблица 3

Частота аллельных вариантов гена TNF- α (G-308A) среди больных с гриппом и здоровых индивидуумов

| Полиморфизм | Аллель G | Аллель A |
|---|----------|----------|
| Группа контроля (n=200) | 0,76 | 0,24 |
| I клиническая группа | | |
| Грипп А H1N1 pdm09 легкой степени (n = 40) | 0,84* | 0,16 |
| Грипп А H1N1 pdm09 средней степени (n = 56) | 0,76 | 0,24 |
| Грипп А H1N1 pdm09 тяжелой степени (n = 18) | 0,75 | 0,25 |
| Группа сравнения – сезонный грипп (n = 27) | 0,7 | 0,3 |
| II клиническая группа | | |
| Пневмония нетяжелая как осложнение гриппа А H1N1 pdm09 (n = 67) | 0,8 | 0,2 |
| Пневмония тяжелая как осложнение гриппа А H1N1 pdm09 (n = 20) | 0,8 | 0,2 |
| Группа сравнения – пневмония нетяжелая (n = 35) | 0,7 | 0,3 |
| Группа сравнения – пневмония тяжелая (n = 15) | 0,77 | 0,23 |

* – статистическая значимость различий с группой сравнения.

Таким образом, нами обнаружено, что распространенность генотипов исследуемого полиморфизма TNF- α у детей с гриппом А H1N1 pdm09, независимо от тяжести и характера его течения, отличалась от здоровой популяции. Расчет относительного риска демонстрирует ассоциацию

мутантной аллели полиморфизма G-308A в гене TNF- α с тяжелым и осложненным течением гриппа А H1N1 pdm09.

Согласно имеющимся исследованиям, полиморфизм -308 повышает транскрипционную активность гена TNF- α и, соответственно, продукцию этого цитокина. Кроме того, показано, что клетки доноров, гомозиготных по аномальному аллелю -308A, синтезируют данный цитокин в 3 раза активнее [13]. Поэтому можно предположить разнонаправленную продукцию TNF- α у детей – носителей полиморфных мутаций в гене TNF- α в зависимости от тяжести течения гриппа и наличия бактериальных осложнений.

Но следует подчеркнуть, что у здоровых детей, так же, как и у больных гриппом, факта наличия мутации в гене TNF- α недостаточно для развития заболевания. У генетически предрасположенных индивидуумов гриппозная инфекция и формирование осложнений будут развиваться по обычной схеме взаимодействия в системе «вирус гриппа – макроорганизм», но наличие выявленных мутаций может оказывать влияние на особенности течения и формирование исходов болезни.

Выводы

1. Частота распространённости генотипов G/G и G/A полиморфного маркера TNF- α (G-308A) у детей с нетяжелыми формами гриппа А H1N1 pdm09 и при сезонном гриппе соответствует общепопуляционной.

2. Распределение генотипов G/G и G/A полиморфизма гена TNF- α (G-308A) у детей с тяжелым течением гриппа А H1N1 pdm09 отличается от таковой у больных нетяжелыми формами гриппа А H1N1 pdm09 и сезонным гриппом.

3. Мутантная аллель А ассоциирована с тяжелыми формами гриппа А H1N1 pdm09.

4. Выявление генотипов G/G и G/A полиморфного маркера TNF- α (G-308A) у детей с пневмонией при гриппе А H1N1 pdm09, независимо от тяжести ее течения, а также при тяжелом течении пневмонии группы сравнения отличалось от здоровой популяции детей.

5. Аллель А полиморфизма гена TNF- α (G-308A) ассоциирована с развитием тяжелого течения пневмонии при гриппе А H1N1 pdm09.

Литература

1. Пальцев, М.А. Введение в молекулярную медицину / М.А. Пальцев. – М.: Медицина, 2004. – 496 с.
2. Фрейдин, М.Б. Геномные основы подверженности инфекционным заболеваниям / М.Б. Фрейдин, И.А. Гончарова, А.А. Рудко // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 39–46.
3. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

4. Онищенко, Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А Н1N1 в Российской Федерации и в мире / Г.Г. Онищенко // Журнал микробиологии. — 2010. — № 1. — С. 3–10.
5. Львов, Д.К. Распространение нового пандемического вируса гриппа А Н1N1v в России / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — № 3. — С. 4–9.
6. Грипп А Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция / О.И. Киселев [и др.]. — СПб, 2009. — 43 с.
7. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов. — СПб.: Диалект, 2006. — 304 с.
8. Рыдловская, А.В. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология / А.В. Рыдловская, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 3. — С. 4–10.
9. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей / В.Ф. Учайкин. — М., 2001. — 16 с.
10. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А.Г. Чучалин [и др.]. — М.: Оригинал-макет, 2011. — 64 с.
11. Bradley, J.S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age : clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / J.S. Bradley [et al.] // Clin. Infect. Dis. — Advance Access published August 30, 2011. — P. 1–5.
12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
13. Курганова, Е.В. Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм генов TNF- α и IL-10 у больных с гнойно-хирургической патологией / Е.В. Курганова и [др.] // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 2. — С. 40–45.

Автор:

Мироманова Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; тел.: +7-914-463-69-11, e-mail: detinf-chita@mail.ru