

А.М. Иванов, Ю.В. Никитин,
А.Б. Криворучко, А.А. Каримов

Влияние полиморфизма *CCR5DELTA32* на клиническое течение острой респираторной вирусной инфекции

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В Вооруженных силах Российской Федерации распространение гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний дополнительно связано с особенностями воинской службы (адаптация новобранцев, казарменное размещение, военно-профессиональные и экологические воздействия) и является важнейшей проблемой военной медицины. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции характеризуются интенсивностью эпидемического процесса с широким географическим распространением, а также высокой частотой развития осложнений с летальным исходом. Установлено, что индивидуальная реакция иммунной системы в ответ на воздействие инфекционных агентов отличается высокой вариабельностью. Вариабельность индивидуального ответа на воздействие этиологических агентов – возбудителей острых респираторных вирусных заболеваний – повышает значимость поиска молекулярных факторов, детерминирующих варианты патогенеза данной инфекционной патологии, для формирования группы риска развития тяжелого и осложненного клинического течения, а также разработки индивидуального подхода к терапии. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма ключевых генов, определяющих эффективность иммунного ответа, позволяет прогнозировать предрасположенность к возникновению, тяжесть клинического течения и осложнения инфекционной патологии. Рассматривается взаимосвязь между носительством аллеля *CCR5DELTA32* и повышением уровня заболеваемости, тяжестью течения и риском развития осложнений при гриппе и острой респираторной вирусной инфекции. Мутация *CCR5DELTA32* уменьшает функциональную активность соответствующего рецептора на поверхности клетки и тем самым может редуцировать миграцию лейкоцитов в очаги поражения, снижая эффективность противовирусной защиты. Предполагается, что аллель *CCR5DELTA32* можно считать потенциальным прогностическим маркером неблагоприятного течения заболеваний вирусом гриппа и использовать для разработки индивидуального терапевтического подхода.

Ключевые слова: хемокиновые рецепторы, вирусные инфекции, полиморфизм, острые респираторные вирусные инфекции, пневмония, $CD4^+$ клетки, белки-рецепторы, грипп, мутация.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующее положение в структуре инфекционных заболеваний, наносят огромный социально-экономический ущерб и являются ежегодной причиной около 2 млн смертей в мире. В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек и более, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, что составляет около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [5]. В Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ) распространение гриппа и ОРВИ дополнительно связано с особенностями воинской службы (адаптация новобранцев, казарменное размещение, военно-профессиональные и экологические воздействия) и является важнейшей проблемой военной медицины.

Наиболее распространенными возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа типа А и В, парагриппа 1–4 типов, респираторно-синцитиальный-, адено-, рино-, короно-, бока- и метапневмовирусы.

В большинстве случаев ОРВИ протекают доброкачественно в течение 2–5 дней при благоприятном исходе. Однако, по данным ВОЗ у 10–30% госпитали-

зированных больных возможно развитие осложненных форм, что значительно уменьшает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Осложненные формы течения заболевания характеризуются развитием неотложных состояний, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, а также развитием вторичных бактериальных осложнений [5]. К особенностям поражения легких при тяжелой гриппозной инфекции относят быстро прогрессирующее развитие пневмонии, острой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома. Одним из наиболее опасных осложнений гриппозной инфекции является развитие пневмонии, которая диагностируется у 5–38% пациентов при инфицировании гриппом А и у 10% – гриппом В [1].

Известно, что основными причинами смерти больных с тяжелым/осложненным течением гриппа являются острая дыхательная недостаточность (ОДН), а также септические состояния, которые сопровождаются развитием полиорганной недостаточности [4].

Вариабельность индивидуального ответа на воздействие этиологических агентов – возбудителей ОРВИ повышает значимость поиска молекулярных факторов, детерминирующих варианты патогенеза

данной инфекционной патологии, для формирования групп риска развития тяжелого и осложненного клинического течения, а также разработки индивидуального подхода к терапии.

В связи с этим отдельного внимания заслуживают данные ранее проведенных исследований, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между носительством полиморфного аллеля *CCR5 32* и повышением уровня заболеваемости, тяжестью течения и риском развития осложнений при некоторых вирусных инфекциях.

Белок *CCR5* является членом подкласса рецепторов – хемокинов класса интегральных мембранных белков и представляет собой белок адгезии, сопряженный с G-белком. Мутация D32 (Delta 32) в гене *CCR5* впервые была обнаружена в 1996 г. при изучении генетических механизмов естественной резистентности к вирусу иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). Делеция 32 пар нуклеотидов, соответствующая второй петле трансмембранного белка, приводит к сдвигу рамки считывания, что вызывает преждевременное окончание трансляции, и образующийся белок лишается трех трансмембранных сегментов. Такой рецептор теряет функциональность, а гомозиготные носители данного полиморфизма приобретают устойчивость к заражению ВИЧ-1. Гетерозиготы имеют в два раза более низкое количество рецепторов *CCR5*, что значительно замедляет репликацию вируса и прогрессию заболевания.

Известно, что интегральный мембранный белок *CCR5* является одним из ключевых хемокиновых корецепторов, способствующих инфицированию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) CD4⁺-клеток. При отсутствии белка *CCR5* ВИЧ может связаться с клеткой через целевой рецептор CD4, но процесса активации конформационных изменений, приводящих к слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны, не происходит.

Вместе с тем данный белок-рецептор ассоциирован с Th-1 иммунным ответом и является регулятором хемотаксиса моноцитов, Т-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток, эозинофилов и базофилов, оказывая прямое действие [3]. Мутация *CCR5 32* уменьшает функциональную активность соответствующего рецептора на клеточной поверхности и тем самым может редуцировать миграцию лейкоцитов в очаги поражения, снижая эффективность противовирусной защиты.

Более поздние исследования по изучению биологической роли полиморфизма *CCR5 32* позволили установить, что помимо ВИЧ-протективного действия данный аллель связан с повышенным риском развития вирусной инфекции с осложненным течением и высоким процентом летальных исходов [12]. Установлено, что гомозиготность по аллелю *CCR5 32* достоверно является фактором риска развития симптоматической инфекции, вызванной вирусом лихорадки Западного Нила, и коррелирует с тяжестью клинического течения вирусного клещевого энцефалита [9]. Он является

причиной осложнений при вакцинации живой вакциной против желтой лихорадки [6]. Помимо оценки роли данной иммуногенетической детерминанты на особенности клинического течения флавивирусных инфекций дополнительно изучалось влияние данного полиморфизма на патогенез некоторых ортомиксовирусных инфекций, в частности – вируса гриппа [13]. В модельной группе лабораторных мышей с нокаутом *CCR5* было продемонстрировано увеличение смертности при инфицировании вирусом гриппа типа А [10].

Однако данные клинических исследований, полученные после обследования пациентов пострадавших от пандемии вируса гриппа типа А (H1N1) в 2009 г. оказались достаточно противоречивыми. Y. Keunap et al. [8], M. Sironi et al. [13] в 2010 г. исследовали небольшие по размеру выборки пациентов (20 и 29 человек соответственно) и пришли к прямо противоположным выводам относительно прогностической роли *CCR5 32*. С другой стороны, более достоверные данные, полученные A. Falcon [7] при молекулярно-генетическом анализе 171 клинического образца 86 женщин и 85 мужчин (11 посмертных образцов) с подтвержденным диагнозом тяжелой инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), позволили подтвердить взаимосвязь между носительством полиморфной аллели rs333 и неблагоприятным прогнозом течения заболевания. В частности было выявлено, что даже в группе пациентов с генотипом *CCR5 32/CCR5⁺* уровень смертности достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *CCR5⁺/CCR5⁺* (17,4 и 4,7% соответственно). У пациентов с гомозиготным вариантом делеции (генотип *CCR5 32/CCR5 32*) уровень смертности превысил 33%. Резюмируя результаты проведенного исследования, авторы приходят к выводу, что в данной группе инфекционной патологии аллель *CCR5 32* можно считать неблагоприятным прогностическим маркером [1].

Широкая вариабельность индивидуального ответа на инфекцию долго оставалась необъяснимой для специалистов. Однако в настоящее время общепризнана ключевая роль комбинации иммуногенетических факторов в предрасположенности к инфекционному заболеванию и его течению. Современные инструменты геномного анализа, в том числе основанные на высокопроизводительной технологии массового параллельного секвенирования, позволяют одновременно идентифицировать всю множественность полиморфных генетических локусов-медиаторов и эффекторов иммунного ответа, необходимых для разработки индивидуальной терапевтической стратегии [11].

Повсеместная распространенность, высокий уровень заболеваемости (в период сезонного подъема до 20–50% населения), а также частота летальных исходов при ОРВИ указывает на необходимость поиска генетических предикторов риска развития тяжелого и осложненного течения инфекционного процесса. Полиморфизм гена рецептора хемокина *CCR5* в виде делеции 32 пар нуклеотидов

имеет ассоциацию с неблагоприятным прогнозом при ОРВИ [2].

Вместе с тем существует необходимость проведения дополнительных исследований, подтверждающих достоверность влияния полиморфного генетического локуса *CCR5Δ32* на патофизиологические процессы при гриппе и других актуальных возбудителях ОРВИ. Понимание роли данного генетического фактора будет способствовать ранней идентификации группы риска носителей мутации $\Delta 32$ гена *CCR5*, нуждающихся в дополнительном комплексе мер по предупреждению респираторных инфекций, а в случае развития инфекционной патологии позволит прогнозировать характер течения ОРВИ и проводить индивидуальную коррекцию терапии для снижения риска развития осложнений.

Литература

1. Зайцев, А.А. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А (H1N1/09): практические рекомендации / А.А. Зайцев, А.В. Щеголев // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 3. – С. 39–46.
2. Зубов, В.В. Перспективы создания регистра вич-резистентных доноров / В.В. Зубов [и др.] // ФГБУН ИТЭБ РАН. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 52–63.
3. Хаитов, Р.М. Отечественные иммунотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Т.Ж. Андропова // Лечащий врач. – 1998. – С. 12.
4. Харитонов, М.А. Роль современных методик этиологической диагностики в изучении структуры возбудителей внебольничной пневмонии у военнослужащих М.А. Харитонов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 61.
5. Цветков, В.В. Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии / В.В. Цветков, Г.С. Голобоков // Мед. совет. – 2016. – № 15. – С. 78–82.
6. Dawson, T.C. Contrasting effects of CCR5 and CCR2 deficiency in the pulmonary inflammatory response to influenza A virus / T.C. Dawson [et al.] // J. Pathol. – 2000. – P. 1951–1959.
7. Falcon, A. CCR5 deficiency predisposes to fatal outcome in influenza virus infection / A. Falcon [et al.] // J. General Virology. – 2015. – P. 2074–2077.
8. Keynan, Y. The Role of Polymorphisms in Host Immune Genes in Determining the Severity of Respiratory Illness Caused by Pandemic H1N1 Influenza / Y. Keynan, S. Malik, K.R. Fowke // Public Health Genomics. – 2013. – P. 11–15.
9. Kinderberg, E. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis / E. Kinderberg [et al.] // J. Infect Dis. – 2012. – P. 266–269.
10. Lim, J.K. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic / J.K. Lim [et al.] // J. Infect Dis. – 2008. – P. 131–135.
11. Lyles, C.M. Cell-associated infectious HIV-1 viral load as a predictor of clinical progression and survival among HIV-1 infected injection drug users / Lyles C.M. [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 1999. – Vol. 15, № 2. – P. 99–108.
12. Pulendran, B. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes / B. Pulendran [et al.] // J. Infect Dis. – 2008. – P. 150–154.
13. Sironi, M. The CCR5 allele is not a major predisposing factor for severe H1N1 pdm 09 infection / M. Sironi [et al.] // BMS res Notes. – 2014. – P. 504.

A.M. Ivanov, Yu.V. Nikitin, A.B. Krivoruchko, A.A. Karimov

The influence of polymorphism on *ccr5delta32* on the clinical course of acute respiratory viral infection

Abstract. *In the Armed Forces of the Russian Federation, the spread of influenza and acute respiratory viral diseases is associated with the characteristics of military service (adaptation of recruits, barracks placement, military professional and environmental impacts) and is the most important problem of military medicine. Flu and acute respiratory viral infections are characterized by intensity of the epidemic process with a wide geographical spread and high frequency of complications and lethal outcomes. It is established that the individual response of an immune system to infectious agents exposure is characterized by high variability. The variability of the individual response to the effect of etiologic agents of acute respiratory viral diseases increases the importance of searching for molecular factors that determine pathogenesis variants of this infectious pathology and can be applied for risk group formation of severe and complicated clinical course development, and for planning an individual therapy approach. Molecular genetic analysis of the polymorphism of key genes determining the efficiency of an immune response allows to predict predilection, severity of the clinical course and complications of infectious diseases. This article examines the relationship between carriage of the CCR5DELTA32 allele and increased incidence, severity and risk of complications of influenza and acute respiratory viral infections.*

Key words: *chemokine receptors, virus infection, polymorphism, acute respiratory viral infections, pneumonia, CD4⁺ cells, protein receptors, griппe, mutation.*

Контактный телефон : +7-911-264-97-88; e-mail: artur.karimov.9494@mail.ru