

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 13 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.36–004-097.1-008.851

## ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИЗОАНТИГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

**Лаура Касым**, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Зауреш К. Жумадилова, Нургуль Р. Баркибаева**

Государственный Медицинский университет города Семей, Кафедра внутренних болезней, г. Семей, Республика Казахстан

**Введение.** Высокие показатели распространенности и летальности циррозов печени, их поздняя клиническая манифестация, недостатки биопсии печени обуславливают актуальность нашего исследования

**Цель.** Изучить изоантигенный профиль эритроцитов у пациентов с циррозами печени в зависимости от национальной принадлежности пациента

**Материалы и методы.** Нами обследовано 140 пациентов с достоверно установленным диагнозом цирроза печени и 272 условно здоровых участника казахской и русской национальности. Проводилось определение фенотипов эритроцитов венозной крови систем ABO, MNS, P<sub>1</sub>, CDE. Для сравнения частот фенотипических проявлений использовался  $\chi^2$  с определением силы ассоциации путем вычисления отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала

**Результаты.** У пациентов казахской национальности частота встречаемости фенотипа 0(I) значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=1,917, 95% ДИ 1,16-3,15, p<0,01) по сравнению с контролем. Также частота встречаемости фенотипов MN (ОШ=2,86, 95% ДИ 1,74-4,70, p<0,01), D+ (ОШ=2,73, 95% ДИ 1,1- 6,86, p<0,05), CC (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,31 - 3,53, p<0,01) и ee (ОШ=1,85, 95% ДИ 1,1 - 3,15, p<0,05) была выше по сравнению с контрольной группой. Среди больных циррозом печени русской национальности шанс обнаружения фенотипа A(II) выше в сравнении с другими фенотипами (ОШ=2,653, 95% ДИ 1,063-6,622, p<0,05), с более высоким шансом обнаружения MM фенотипа (ОШ=2,879, 95% ДИ 1,200-6,907), фенотипа Cc (ОШ=6,968, 95% ДИ 2,581-18,812) и антигена P<sub>1</sub> (ОШ=3,352, 95% ДИ 1,383-8,126).

**Выводы.** Таким образом, наше исследование показало, что изоантигены 0(I), MN, D+, CC, ee ассоциированы с возникновением циррозов печени в казахской популяции, а фенотипы A(II), MM, Cc, P<sub>1</sub> ассоциируются с развитием цирроза печени у пациентов русской национальности.

**Ключевые слова:** изоантигены эритроцитов, цирроз печени, неинвазивная диагностика.

### Abstract

## IMPACT OF ERYTHROCYTES' ANTIGENS ON DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS

**Laura Kassym**, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

**Zauresh K. Zhumadilova, Nurgul R. Barkibayeva**

Semey State Medical University, Department of Internal diseases,  
Semey, Republic of Kazakhstan

**Introduction.** High rates of prevalence and mortality of liver cirrhosis, it's late clinical manifestation, disadvantages of liver biopsy highlight the background points of our research.

**Aim.** Research of erythrocytes' antigens profile in patients with liver cirrhosis of Kazakh and Russian ethnical groups.

**Materials and Methods:** One hundred and forty patients with liver cirrhosis and 272 relatively healthy participants of both of nationalities were involved into research. ABO, MNS, P<sub>1</sub>, CDE systems of erythrocytes of venous blood were investigated. For the comparison of the frequencies of phenotypes  $\chi^2$  criterium, odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used.

**Results:** Erythrocytes phenotypes O (I) (OR = 1.917, 95% CI 1,166-3,152), MN (OR = 2.868, 95% CI 1,749-4,704), P<sub>1</sub> (+) (OR = 2.412, 95% CI 1,112-5,234), CC (OR = 2.149, 95% CI 1,310-3,526), D (+) (OR = 2.738, 95% CI 1,093-6,860), ee (OR = 1.854, 95% CI 1,092-3,148) in Kazakh patients and A (II) (OR = 2.653, 95% CI 1,063-6,622), MM (OR = 2.879, 95% CI 1,200-6,907), P<sub>1</sub> (+) (OR = 3.352, 95% CI 1,383-8,126), Cc (OR = 6.968, 95% CI 2,581-18,812) in Russian patients are associated with liver cirrhosis development.

**Conclusion:** Our research showed that O(I), MN, D+, CC, ee phenotypes are associated with development of liver cirrhosis in Kazakhs, as A(II), MM, Cc, P<sub>1</sub> isoantigens are related to development of disease in Russians

**Keywords:** erythrocytes antigens, liver cirrhosis, noninvasive diagnostics.

Түйіндеме

## ЭРИТРОЦИТАРЛЫҚ ИЗОАНТИГЕНДЕРДІҢ БАУЫР ЦИРРОЗЫНЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

Лаура Қасым, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Зауреш К. Жумадилова, Нургуль Р. Баркибаева

Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті, Ішкі аурулар кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы

**Кіріспе.** Бауыр циррозының жоғары таралуы мен өлім саны, оның кеш клиникалық манифестациясы, бауыр биопсиясының кемшіліктері біздің зерттеудің өзектілігін тудырады.

**Зерттеудің мақсаты.** Бауыр циррозы бар науқастың ұлттық белгілеріне қарай эритроциттердің изоантигендік күйін анықтау

**Материалдар мен әдістер.** Біз жеткілікті сенімділікпен қойылған бауыр циррозы диагнозы бар қазақ және орыс ұлтының 140 науқасында және 272 сау қатысушында венозды қанындағы эритроциттердің ABO, MNS, P<sub>1</sub>, CDE жүйелерін зерттедік. Фенотиптік көріністерін жиілігін салыстыру үшін  $\chi^2$  қолдана отырып, сонымен қатар бірлестіктің күшін анықтау мүмкіндік қатынасы (OR) мен 95% сенімді интервал көрсеткіштерін есептедік.

**Нәтижелері.** Ұлты қазақ науқастарда O (I) фенотипі (OR = 1.917, 95% CI 1,16-3,15) бақылаумен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болып табылады. Сонымен қатар MN (OR = 2,86, 95% CI 1,74-4,70), D + (OR = 2,73, 95% CI 1,1- 6,86), CC (OR = 2,15, 95% CI 1,31 - 3,53), ee (OR = 1,85, 95% CI 1.1 - 3.15) фенотиптері бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды. Орыс науқастырының арасында A(II) фенотипін табу мүмкінділігі басқа фенотиптермен салыстырғанда жоғары болды (OR=2,653, 95% CI 1,063-6,622, p<0,05), сондай-ақ MM (OR=2,879, 95% CI 1,200-6,907), Cc (OR=6,968, 95% CI 2,581-18,812) және P<sub>1</sub> (OR=3,352, 95% CI 1,383-8,126) фенотиптерін анықтау мүмкіндіктері айтарлықтай жоғары болды.

**Қорытынды.** Осылайша, біздің зерттеу қазақ ұлтында O (I), MN, D +, CC, ee изоантигендері, ал орыс науқастарында A (II), MM, CC, P<sub>1</sub> фенотиптері бауыр циррозы пайда болуымен байланысты екенін анық көрсетті.

**Негізгі сөздер:** эритроциттер изоантигендері, бауыр циррозы, инвазивті емес диагностика

**Библиографическая ссылка:**

Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. Влияние эритроцитарных изоантигенов на развитие цирроза печени // Наука и Здоровоохранение. 2016. № 5. С. 80-89

Kassym L., Zhumadilova Z.K., Barkibayeva N.R. Impact of erythrocytes' antigens on development of liver cirrhosis. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 80-89

Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. Эритроцитарлық изоантигендердің бауыр циррозының дамуына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 80-89

**Введение**

Цирроз печени является финальной стадией развития многих хронических диффузных заболеваний печени, приводя к таким грозным состояниям для жизни как портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Поскольку компенсированный цирроз может долгое время оставаться практически бессимптомным или малосимптомным заболеванием, назвать истинные эпидемиологические показатели по данной нозологии представляется сложным. В США ежегодно насчитывается около 25000 случаев смерти от цирроза [20]. Считается, что во всем мире около 1% населения имеют гистологические признаки цирроза [15]. В Казахстане цирроз печени как причина смерти среди взрослого населения оказался на третьем месте, уступив лишь болезням системы кровообращения и инсультам [9]. Помимо эпидемиологических аспектов присутствует проблема несовершенства золотого стандарта диагностики ЦП: связанные с инвазивностью болезненность, угроза кровотечений, желчного перитонита и других осложнений, низкая комплаентность пациентов, сложность применения метода для мониторинга заболевания, наличие интра- и интеропривервационных ошибок [19,4]. Таким образом, разработка безопасных и эффективных методик неинвазивной диагностики ЦП является насущной проблемой гепатологии.

Современная медицина разрабатывает методы генетического анализа полигенно наследуемых признаков, позволяющие проникнуть в сущность предрасположенности к болезням. С иммуногенетическими разработками связывают решение таких важных клинических проблем, как ранняя диагностика, профилактика и рациональная терапия. Особенно актуально и значимо

проведение иммуногенетических исследований при хронической патологии печени в виду их широкой распространенности, длительного латентного течения, с выявлением на стадии уже сформированного цирроза печени. Весьма интересными являются исследования корреляции преваленса антигенов системы лейкоцитов человека (HLA) и некоторых хронических заболеваний. Так, еще в 1972 году были определена патогенетическая роль HL-A1 и HL-A8 в развитии усиленной реакции на собственные аутоантигены при развитии аутоиммунного гепатита [13]. Известно влияние варианта антигена HL-DR3 и HL-DR4 на АИГ, развитие осложнений, успешность терапии, а также ассоциацию с этническими, гендерными и возрастными аспектами [6].

С иммуногенетическими разработками, в частности с определением, изоантигенного статуса эритроцитов, связывают решение таких важных клинических проблем, как ранняя диагностика и прогнозирование различных заболеваний. К примеру, в исследовании Lee и соавт. группа крови A(II) повышает риск развития коронарной патологии и инфаркта миокарда [11]. Есть сведения о защитном эффекте изоантигенов эритроцитов: группа крови B(III) снижает риск развития уретрита при реактивном артрите [24]. Однако мы не встретили литературных данных о распространенности эритроцитарных антигенов среди больных ХДЗП, в частности – циррозами печени.

**Целью** нашего исследования является изучение изоантигенного статуса эритроцитов у пациентов с циррозом печени казахской и русской национальностей

**Материалы и методы.** Исследование случай-контроль проводилось в период с 2013 по 2014 год в рамках научно-технического проекта «Разработка научно-обоснованных технологий минимизации экологического риска

предотвращения неблагоприятного эффекта для здоровья населения»[1].

Основную группу составили 140 пациентов с диагнозом цирроз печени, получавших стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении Медицинского центра Государственного

медицинского университета города Семей. Средний возраст пациентов - 51,92±12,17 (26-77 лет). Соотношение мужчины/женщины составило 1,17. Число участников казахской национальности составил 107 (76,4%) человек, русской – 33 (23,6%). Этиологическая структура циррозов печени представлена на рисунке 1.

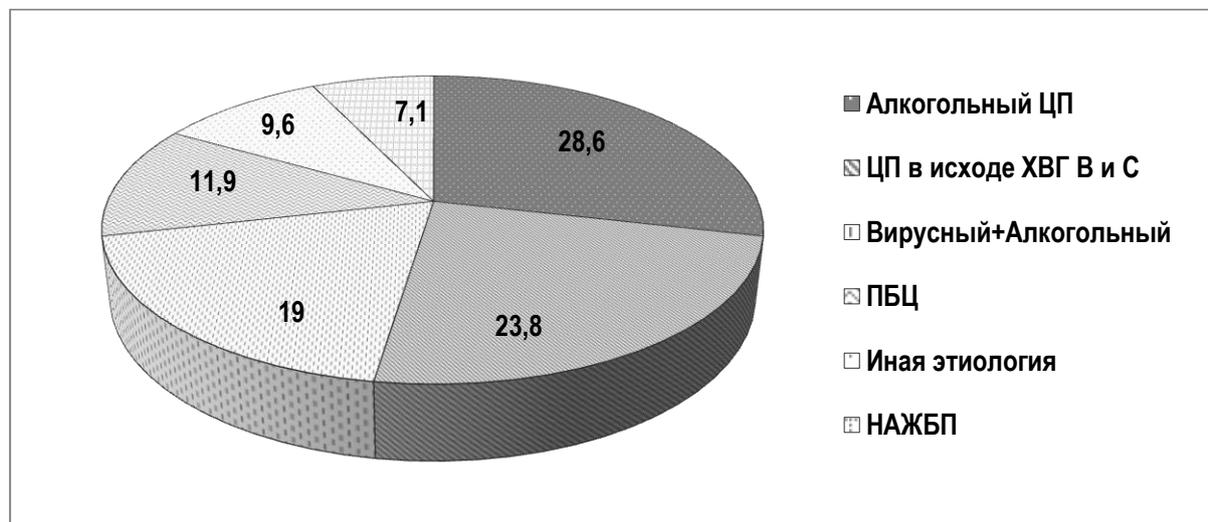


Рисунок 1. Структура циррозов печени в основной группе.

Участники НТП, у которых в ходе скрининга не было выявлено клинико-anamnestических признаков острой или хронической патологии печени, вошли в группу контроля. Средний возраст в группе контроля - 41,72±9,41 лет, среди них мужчин - 183 (67,27%), женщин – 89 (32,73%). Соотношение казахи/русские составило 193/79. Статистически значимых различий по всем параметрам обнаружено не было, кроме того, что в основной группе пациенты были несколько моложе, чем в основной ( $\chi^2 = 2,72$ ;  $p = 0,031$ ).

Всем пациентам проводилось определение АВ0, Rh, CDE, MNS и P<sub>1</sub> фенотипов эритроцитов венозной крови с помощью стандартных сывороток «ЭритроТест™ – Цоликлоны» производства ООО «Гематолог» (Российская Федерация).

Для сравнения частот фенотипических проявлений между основной и контрольной группами использовался  $\chi^2$  с определением силы ассоциации путем вычисления отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistical Package for the Social Sciences version 20.0 (SPSS 20.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Перед проведением протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией (Протокол №2 от 13.11.2013). Все участники исследования подписали информированное согласие.

**Результаты.** Нами установлено, что среди больных ЦП обеих национальностей чаще выявлялись 0(I) и А(II) группы крови (табл. 1).

Таблица 1.

Распространенность антигенов эритроцитов системы АВ0 у больных ЦП и здоровых лиц.

Исследуемые группы	Группы крови							
	0(I)		А(II)		В(III)		АВ(IV)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ЦП казахи (107)	45	42,1	47	43,9	10	0,9	5	14,1
Контроль казахи (193)	53	27,5	71	36,8	53	27,5	16	8,2
Больные ЦП русские (33)	16	48,5	12	36,4	4	12,1	1	3,0
Контроль русские (79)	31	39,2	14	17,7	27	34,2	7	8,9

Обнаружена подверженность 3,152). В русской этнической группе шанс заболеваемости циррозом печени лиц обнаружения фенотипа A(II) выше в сравнении казахской национальности с 0(I) группой крови с другими фенотипами (ОШ=2,653, 95% ДИ по системе АВ0 (ОШ=1,917, 95%ДИ 1,166-1,063-6,622,  $p < 0,05$ ) (табл.2)

Таблица 2.

**Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы АВ0 с развитием ЦП.**

Группы сравнения	Фенотип	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	0(I)	6,666	<0,01	1,917 (1,166-3,152)
	A(II)	1,470	>0,05	1,346 (0,832-2,177)
	B(III)	13,617	<0,01	0,272 (0,132-0,562)
	AB(IV)	1,384	>0,05	0,542 (0,193-1,524)
Больные ЦП (33) и контроль русские	0(I)	0,817	>0,05	1,457 (0,643-3,304)
	A(II)	4,538	<0,05	2,653 (1,063-6,622)
	B(III)	5,657	<0,05	0,266 (0,085-0,834)
	AB(IV)	1,193	>0,05	0,321 (0,038-2,722)

В контрольной группе фенотип NN превалировал в 43% случаев, в то время как у 39,3% больных ЦП казахской национальности преобладал фенотип MN, у 48,5% русских пациентов ЦП – фенотип MM

Шансы обнаружения MN фенотипа в группе пациентов с ЦП и по сравнению с группой

контроля у казахов статистически значимо отличались (ОШ=2,868, 95% ДИ 1,749-4,704), в русской же этнической группе пациентов с ЦП шанс наличия фенотипа MM был выше, чем в контрольной группе (ОШ=2,879, 95% ДИ 1,200-6,907) (табл.3).

Таблица 3.

**Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы MNS с развитием ЦП.**

Группы сравнения	Фенотип	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	MM	1,399	>0,05	1,381(0,808-2,361)
	MN	17,947	<0,01	2,868(1,749-4,704)
	NN	27,070	<0,01	0,242(0,139-0,421)
Больные ЦП (33) и контроль русские	MM	5,801	<0,05	2,879(1,200-6,907)
	MN	1,074	>0,05	0,649(0,286-1,473)
	NN	3,755	>0,05	0,295(0,081-1,072)

Шансы обнаружения антигена  $P_1$  статистически значимо различались в основных группах по сравнению с группами

контроля как в казахской (ОШ=2,412, 95% ДИ 1,112-5,234), так и в русской популяциях (ОШ=3,352, 95% ДИ 1,383-8,126) (табл.4).

Таблица 4.

**Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы P с развитием ЦП.**

Группы сравнения	Фенотип	$\chi^2$	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (140) и контроль	$P_1(+)$	13,454	<0,01	2,744(1,585-4,856)
	$P_1(-)$			0,360(0,206-0,631)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	$P_1(+)$	5,200	<0,05	2,412(1,112-5,234)
	$P_1(-)$			0,119(0,058-0,245)
Больные ЦП (33) и контроль русские	$P_1(+)$	7,544	<0,01	3,352(1,383-8,126)
	$P_1(-)$			0,298(0,123-0,723)

В группе контроля распределение изоантигена D соответствует общепопуляционному: резус-положительные составили 85,3%, а резус-отрицательные – 14,7%.

Выяснилось, что наличие фенотипа D(+) ассоциируется с развитием цирроза печени у представителей казахской национальности (ОШ=2,738, 95% ДИ 1,093-6,860) (табл.5). У больных

ЦП казахской национальности шанс наличия фенотипа CC в сравнении с контрольной группой статистически значимо выше (ОШ=2,149, 95% ДИ 1,310-3,526), в группе пациентов русской национальности – фенотипа Cc (ОШ=6,968, 95% ДИ 2,581-18,812). В то же время фенотип cc у пациентов ЦП снижает риск развития заболевания (ОШ=0,309, 95% ДИ 0,170-0,562). Шансы обнаружения фенотипа ee в группе больных казахской национальности был выше в 1,8 раза.

Таблица 5.

**Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы CDE с развитием ЦП.**

Группы сравнения	Фенотип	X <sup>2</sup>	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	CC	9,331	<0,01	2,149(1,310-3,526)
	Cc	1,294	>0,05	0,759(0,472-1,221)
	cc	5,188	<0,05	0,454(0,228-0,906)
	D(+)	4,940	<0,05	2,738(1,093-6,860)
	D(-)			0,145(0,057-0,371)
	EE	0,643	>0,05	1,479(0,565-3,867)
	Ee	8,242	<0,01	0,427(0,237-0,771)
	ee	5,294	<0,05	1,854(1,092-3,148)
Больные ЦП (33) и контроль русские	CC	1,347	>0,05	0,464(0,124-1,738)
	Cc	16,901	<0,01	6,968(2,581-18,812)
	cc	12,126	<0,01	0,132(0,037-0,470)
	D(+)	1,031	>0,05	1,970(0,522-7,429)
	D(-)			0,508(0,135-1,915)
	EE	3,272	>0,05	2,321(0,920-5,850)
	Ee	3,781	>0,05	2,327(0,983-5,509)
	ee	10,768	<0,01	0,230(0,092-0,572)

**Обсуждение.** В нашем исследовании определены изоантигенные профили эритроцитов при циррозах печени у пациентов казахской и русской национальности.

Хотелось бы отметить, что проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Сравнимые группы больных были идентичны по гендерному признаку, однако группа контроля состояла из лиц, которые были несколько моложе пациентов с циррозом печени. Однако, изучаемый признак – изоантигены эритроцитов – не зависит от возраста, поскольку является врожденным и пожизненным. Другой недостаток связан с отбором пациентов, который осуществлялся с определением национальной принадлежности по документам, идентифицирующим личность (удостоверение, паспорт). Подобная систематическая ошибка присуща многим исследованиям среди расовых или этнических групп.

С другой стороны, наше исследование является первым в определении изоантигенного статуса при циррозе печени. К примеру, имеются исследования, посвященные изучению значению HLA-

антигенов в развитии первичного билиарного цирроза, причем у представителей европейской расы, в то время как исследования в азиатской популяции весьма ограничены[16]. Помимо аутоиммунных заболеваний печени прогностическая роль лейкоцитарных антигенов изучается и при вирусной патологии. Nozawa Y. и соавт. определили роль HLA-Bw4 в ассоциации с полиморфизмом IL-28B в развитии устойчивого вирусологического ответа у пациентов с ХВГ С с генотипом 1[27]. У пациентов с ХВГ В полиморфизм определенных генов HL-DR может влиять на исход заболевания, причем антигены HL-DP могут оказывать протективное действие[21,3]. Серия исследований раскрывает вклад лейкоцитарных антигенов в развитие лекарственных гепатопатий [17,7]. На фоне успехов в изучении роли HLA-системы в этиопатогенезе хронических заболеваний печени сведения о возможных связях антигенной дифференцировки эритроцитов крови человека и развития у него некоторых заболеваний весьма скудны. Наше исследование показало ассоциативную связь

O(I) группы крови у пациентов казахской национальности с развитием ЦП. В исследовании Stigendal L. и соавт. отмечено отсутствие связи между системой АВ0 и развитием алкогольного цирроза печени и алкогольного панкреатита[22]. В то же время Mark I. и соавт. определили наличие связи между первой группой крови и развитием алкогольного панкреатита[14]. Группа крови O(I) рассматривается как фактор риска развития заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, предрасполагая к образованию язвенных дефектов. Ряд исследований показали низкий риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с O(I) группой крови[26,5]. В другом же исследовании у пациентов после резекции по поводу рака поджелудочной железы наличие первой группы крови оказывало положительное влияние на выживаемость[18]. При изучении другой патологии желудочно-кишечного тракта – холелитиаза – не было выявлено корреляции между наличием патологии и групповой принадлежностью[23,10].

Помимо исследования наличия связи между групповой принадлежностью и развитием ЦП нами определены изоантгенные маркеры систем MNS, CDE и P<sub>1</sub> эритроцитов у пациентов казахской (фенотип O(I), MN, P<sub>1</sub>, CC, D, ee) и русской (фенотип A(II), MM, P<sub>1</sub>, Cc) национальностей. Особенно интересны в этом свете исследования, включающие изучение нескольких антигенных систем мембран эритроцитов при хронической соматической патологии. К примеру, при отсутствии связи с АВ0-системой у пациентов с хроническим бронхитом резус-отрицательные мужчины с фенотипом NS- частота развития заболевания реже[23]. В исследовании, посвященном распределению эритроцитарных антигенов у больных сахарным диабетом, установлено, что у женщин достоверно чаще выявлен антиген В, у мужчин чаще встречается фенотип MM; степень риска по этим фенотипам составила соответственно 2,3 и 2,61 [25]. В исследовании Neip и соавт. фенотип Le (a+b-) представлен в качестве относительного генетического маркера развития пептических язв, при этом у

пациентов с фенотипом O(I) наблюдаются более тяжелые случаи развития патологии[12].

Таким образом, нами впервые раскрыты аспекты ассоциации изоантгенного профиля эритроцитов систем АВ0, MNS, P<sub>1</sub>, CDE с развитием цирроза печени у пациентов казахской и русской национальностей. На фоне разрозненных данных о вкладе изоантгенных маркеров в развитие хронических заболеваний печени и заболеваний гастроэнтерологического профиля наше исследование вносит некоторый вклад в развитие представлений о роли иммуногенетических детерминант эритроцитов в этиопатогенезе ЦП. Вместе с тем, способ определения эритроцитарных антигенов прост, доступен и вместе с тем информативен [2]. Возможность ранней диагностики с высокой точностью до манифестации признаков портальной гипертензии и других осложнений позволит врачу своевременно назначить терапию, направленную на профилактику прогрессирования заболевания и развитие осложнений, повысить качество жизни больных и улучшить прогноз.

**Вывод.** Нами выявлены ассоциативные связи изоантгенов эритроцитов O(I), MN, D+, CC, ee с развитием циррозов печени в казахской популяции, а фенотипов A(II), MM, Cc, P<sub>1</sub> - у пациентов русской национальности.

**Вклад авторов:** Все авторы статьи внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, сбор, оценку и обработку данных, написание статьи, ее доработку и окончательное утверждение для публикации.

#### **Литература:**

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.

2. Надиров Ж.К., Бекиров Д.С., Каражигитова З.Б., Аманкулова Ш.К., Митерев Г.Ю., Оловникова Н.И. Методические рекомендации по использованию моноклональных антител в иммуногематологических исследованиях доноров и реципиентов. Алматы, 2010. с.8

3. *Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A., García-Cortes M., García-Ruiz E., Benitez R. et al.* HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // *Hepatology*. 2004;39(6):1603-12.
4. *Bedossa P.T.* Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1994;20(1):15-20.
5. *Ben Q., Wang K., Yuan Y., Li Z.* Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study // *Int J Cancer*. 2011;128(5):1179-86.
6. *Ben-Ari Z., Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis and its variant syndromes // *Gut*. 2001;49(4):589-94.
7. *Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L., et al.* HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis // *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181-6.
8. *Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F.* Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54-74 years from The Copenhagen Male Study // *Ugeskr Laeger*. 1998;160(35):5045-9.
9. Kazakhstan: WHO statistical profile [Available from: <http://www.who.int/gho/kaz.pdf?ua=1>
10. *Kratzer W., de Lazzer K., Wiesneth M., Muche R., Kächele V.* The effect of ABO, Rhesus and Kell blood group antigens on gallstone prevalence. A sonographic study of 1030 blood donors // *Dtsch Med Wochenschr*. 1999;124(19):579-83.
11. *Lee H.F., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L., Chang C.J., Hsu L.A.* Association of blood group A with coronary artery disease in young adults in Taiwan // *Intern Med*. 2012;51(14):1815-20.
12. *Lucarelli P., Scacchi R., Corbo R.M., Palmarino R., Orsini M., Campea L. et al.* Genetic polymorphisms in juvenile-onset diabetes // *Hum Hered*. 1978;28(2):89-95.
13. *Mackay I.R., Morris P.J.* Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8 // *Lancet*. 1972;2(7781):793-5.
14. *Marks I.N., Bank S., Barbezat G.O.* Alkoholpankreatitis -- Atiologie, klinische Formen, Komplikationen // *Leber Magen Darm*. 1976 Oct;6(5):257-270.
15. *Melato M., Sasso F., Zanconati F.* Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies // *Zentralbl Pathol*. 1993;139(1):25-30.
16. *Nozawa Y., Umemura T., Joshita S., Katsuyama Y., Shibata S., Kimura T. et al.* KIR, HLA, and IL28B variant predict response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients in Japan // *PLoS One*. 2013;8(12):e83381.
17. *O'Donohue J., Oien K.A., Donaldson P., Underhill J., Clare M., MacSween R.N. et al.* Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association // *Gut*. 2000;47(5):717-20.
18. *Rahbari N.N., Bork U., Hinz U., Leo A., Kirchberg J., Koch M., et al.* ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer // *BMC Cancer*. 2012;12:319.
19. *Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D.* Diseases AAFtSol. Liver biopsy // *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
20. *Schuppan D, Afdhal NH.* Liver Cirrhosis. // *Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
21. *Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S., Rutter K., Hofer H., Ferenci P.* Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1059-70.
22. *Stigendal L., Olsson R., Rydberg L., Samuelsson B.E.* Blood group lewis phenotype on erythrocytes and in saliva in alcoholic pancreatitis and chronic liver disease // *Journal of Clinical Pathology*. 1984;37(7):778-782.
23. *Szwed Z., Dybała T., Haczek-Kluczewska A., Pudęłko M.* ABO and Rh blood groups as a risk factor of gallstone disease // *Wiad Lek*. 2007;60(11-12):531-4.
24. *Tertti R., Järvinen H., Lahesmaa R., Yli-Kerttula U., Toivanen A.* ABO and Lewis blood groups in reactive arthritis // *Rheumatol Int*. 1992;12(3):103-5.
25. *Vestbo J., Hein H.O., Suadicani P., Sørensen H., Gyntelberg F.* Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study // *Dan Med Bull*. 1993;40(3):378-80.
26. *Wolpin B.M., Kraft P., Xu M., Stepłowski E., Olsson M.L., Arslan A.A. et al.* Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of

pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3140-9.

27. Yan Z.H., Fan Y., Wang X.H., Mao Q., Deng G.H., Wang Y.M. Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis // *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3119-28.

### References:

1. Grzhibovskii A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol» v zdravookhraneni [“Case-control” researches in health care]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17. [in Kazakh]

2. Nadirov Zh.K., Bekirov D.S., Karazhigitova Z.B., Amankulova Sh.K., Miterev G.Ju., Olovnikova N.I. *Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniju monoklonal'nyh antitel v immunogematologicheskikh issledovaniyah donorov i recipientov* [Guidelines on the use of monoclonal antibodies in the immunohematological studies of donors and recipients]. Almaty, 2010, p.8 [in Kazakh]

3. Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A., García-Cortes M., García-Ruiz E., Benitez R. et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology.* 2004;39(6):1603-12.

4. Bedossa P.T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15-20.

5. Ben Q., Wang K., Yuan Y., Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer.* 2011;128(5):1179-86.

6. Ben-Ari Z., Czaja A.J. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut.* 2001;49(4):589-94.

7. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L. et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1181-6.

8. Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54-74 years from The

Copenhagen Male Study. *Ugeskr Laeger.* 1998;160(35):5045-9.

9. Kazakhstan: WHO statistical profile [Available from: <http://www.who.int/gho/kaz.pdf?ua=1>

10. Kratzer W., de Lazzer K., Wiesneth M., Muche R., Kächele V. The effect of ABO, Rhesus and Kell blood group antigens on gallstone prevalence. A sonographic study of 1030 blood donors. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999;124(19):579-83.

11. Lee H.F., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L., Chang C.J., Hsu L.A. Association of blood group A with coronary artery disease in young adults in Taiwan. *Intern Med.* 2012;51(14):1815-20.

12. Lucarelli P., Scacchi R., Corbo R.M., Palmarino R., Orsini M., Campea L. et al. Genetic polymorphisms in juvenile-onset diabetes. *Hum Hered.* 1978;28(2):89-95.

13. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* 1972;2(7781):793-5.

14. Marks I.N., Bank S., Barbezat G.O. Alkoholpankreatitis -- Atiologie, klinische Formen, Komplikationen. *Leber Magen Darm.* 1976 Oct;6(5):257-270.

15. Melato M., Sasso F., Zanconati F. Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies. *Zentralbl Pathol.* 1993;139(1):25-30.

16. Nozawa Y., Umemura T., Joshita S., Katsuyama Y., Shibata S., Kimura T. et al. KIR, HLA, and IL28B variant predict response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients in Japan. *PLoS One.* 2013;8(12):e83381.

17. O'Donohue J., Oien K.A., Donaldson P., Underhill J., Clare M., MacSween R.N. et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000;47(5):717-20.

18. Rahbari N.N., Bork U., Hinz U., Leo A., Kirchberg J., Koch M. et al. ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:319.

19. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D. Diseases AAftSol. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-44.

20. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 2008; 371(9615): 838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

21. Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S., Rutter K., Hofer H., Ferenci P. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(10): 1059-70.
22. Stigendal L., Olsson R., Rydberg L., Samuelsson B.E. Blood group lewis phenotype on erythrocytes and in saliva in alcoholic pancreatitis and chronic liver disease. *Journal of Clinical Pathology.* 1984; 37(7): 778-782.
23. Szwed Z., Dybała T., Haczek-Kluczewska A., Pudelko M. [ABO and Rh blood groups as a risk factor of gallstone disease]. *Wiad Lek.* 2007; 60(11-12): 531-4.
24. Tertti R., Järvinen H., Lahesmaa R., Yli-Kerttula U., Toivanen A. ABO and Lewis blood groups in reactive arthritis. *Rheumatol Int.* 1992; 12(3): 103-5.
25. Vestbo J., Hein H.O., Suadcani P., Sørensen H., Gyntelberg F. Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study. *Dan Med Bull.* 1993; 40(3): 378-80.
26. Wolpin B.M., Kraft P., Xu M., Stepowski E., Olsson M.L., Arslan A.A. et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(12): 3140-9.
27. Yan Z.H., Fan Y., Wang X.H., Mao Q., Deng G.H., Wang Y.M. Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(24): 3119-28.

**Контактная информация:**

**Касым Лаура** – PhD докторант по специальности «Медицина», кафедра внутренних болезней Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Семей. 071400, ул. Иртышская, 17Д, кв.26

**E-mail:** kassym\_laura1986@mail.ru

**Телефон:** 8 777 735 1062,