

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ α G-308A, ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β C-511T И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 G-1082A В РАЗВИТИИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Совалкин В.И.¹, Поморгайло Е.Г.¹, Сабитова О.Н.¹, Подгурская Е.П.²

¹ Омская государственная медицинская академия, г. Омск

² БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей генов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1 β C-511T, интерлейкина-10 G-1082A у пациентов с затяжным течением пневмонии и их связь с клиническими особенностями внебольничной пневмонии (ВП).

Материал и методы. Обследовано 89 пациентов с внебольничной пневмонией, из которых 37 человек имели затяжное течение заболевания. Распределение частот генотипов фактора некроза опухолей α G-308A, интерлейкина-1 β C-511T, интерлейкина-10 G-1082A соответствовали равновесию Харди–Вайнберга.

Результаты исследования. Выявлено, что полиморфизмы генов фактора некроза опухолей α G-308A и интерлейкина-10 G-1082A были связаны с длительным течением внебольничной пневмонии. Медленному разрешению заболевания у пациентов – носителей генотипов GA и AA фактора некроза опухолей α способствовало тяжелое течение, интенсивность воспаления у данных больных нашла отражение в высоких показателях скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. Затяжное течение у пациентов – носителей генотипа GG интерлейкина-10 сочеталось с выраженными клиническими и лабораторными проявлениями в дебюте заболевания и более частым развитием плеврального выпота. Частоты аллелей и генотипов интерлейкина-1 β среди пациентов с тяжелым и медленно разрешающимся течением не отличались.

Выводы. Наличие генотипов GA и AA фактора некроза опухолей α и GG интерлейкина-10 могут быть использованы для оценки прогноза длительности течения внебольничной пневмонии в комплексе с клиническими данными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: затяжная пневмония, полиморфизм генов, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-10.

Введение

Несмотря на достижения в изучении патогенеза и терапии пневмоний, до настоящего времени не удалось достигнуть существенных изменений в уровнях заболеваемости и смертности [1]. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек [1]. Возрастает количество пациентов с вялотекущим течением заболевания (до 40%). Медленно разрешающаяся (затяжная) пневмония приводит к значительным финансовым затратам за счет привле-

чения дополнительного обследования, модификации терапии [1, 2]. В связи с вышесказанным своевременная оценка факторов риска медленно разрешающегося течения пневмонии приобретает в этой ситуации первостепенное значение.

Благодаря результатам выполнения международной и национальных программ «Геном человека» (2000) появилась возможность изучения наследственной компоненты подверженности различным заболеваниям [3]. Имеются данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к различной реализации воспалительного ответа. Изучение генетических детерминант внебольничной пневмонии позволяет не только проникнуть в фундаментальные меха-

✉ Сабитова Ольга Николаевна, тел. 8-950-780-84-77; e-mail: olleus@mail.ru

низмы иммунитета и патологии при ВП, но и использовать методы генетического типирования с целью совершенствования диагностики и терапии различных форм заболевания [3, 4].

Особый интерес представляет изучение генов цитокинов, кодирующих продукцию одноименных белковых продуктов. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и в интронах и, что особенно важно, в промоторных регуляторных зонах структуры гена [3–5]. Эти участки ДНК содержат зоны связывания регуляторных факторов, которые определяют не структуру, а количество белкового продукта [5].

В развитие этой концепции проведен анализ полиморфизма генов цитокинов фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкинов-1 β и -10 (ИЛ-1 β и ИЛ-10), расположенных именно в промоторных участках генов, и изучена их связь с развитием осложнений, длительностью разрешения инфильтрации легочной ткани и другими клиническими и рентгенологическими детерминантами ВП.

Цель исследования – изучить распределение генотипов и аллелей генов ФНО- α *G-308A*, ИЛ-1 β *C-511T*, ИЛ-10 *G-1082A* у пациентов с затяжным течением пневмонии и их связь с клиническими особенностями ВП.

Материал и методы

Проведено когортное исследование [6] с формированием популяции из 89 пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» [1], соответствующих критериям включения и исключения (52 мужчин и 37 женщин, средний возраст 48,5 (33,5; 59,0) года), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении БУЗОО «Областная клиническая больница» в 2008–2009 гг. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом. Из исследования были исключены пациенты с подтвержденной ВИЧ-инфекцией, больные, получавшие терапию иммунодепрессантами, беременные женщины.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в четыре этапа. Состояние больных оценивали в начале заболевания (1-й этап, 1–2-е сут госпитализации), через 72 ч (2-й этап) и при появлении признаков клинического выздоровления (3-й этап, 10–14-е сут госпитализации). Контрольное исследование (4-й этап) проводили через 21–42 сут после начала заболе-

вания. На последнем этапе пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания. Медленный регресс рентгенологических изменений с уменьшением размеров пневмонической инфильтрации менее чем на 50% к исходу 2-й нед и неполным разрешением к исходу 4-й нед от начала заболевания при улучшении клинической картины на фоне проводимой антибактериальной терапии [2] позволил диагностировать медленно разрешающуюся пневмонию (2-я группа, 37 человек). Пациенты с разрешением пневмонической инфильтрации до 4 нед были отнесены в 1-ю группу (52 человека). Репрезентативность выборки оценивалась по номограмме Альтмана [7], учитывая частоту генотипов (%) в каждой группе.

Определение полиморфизма генов ФНО- α *G-308A*, ИЛ-1 β *C-511T* и ИЛ-10 *G-1082A* (89 человек) проведено методом полимеразной цепной реакции на базе лаборатории молекулярной генетики микроорганизмов и человека в составе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии. Использовали олигонуклеотидные праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга.

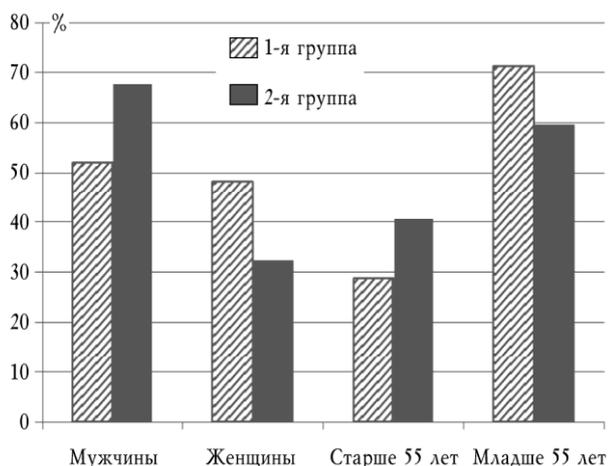
Количественные данные представлены в виде Me (Q_1 ; Q_3), где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – 25-й и 75-й перцентили. Описание качественных данных приводится в виде процентов с указанием числителя и знаменателя соответствующей дроби. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали непараметрический Z -критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера, χ^2 , расчет отношения шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости p принимался равным 0,05 [7].

Результаты

Ведущими в клинической картине заболевания выступали бронхолегочно-плевральный, интоксикационный синдромы и синдром дыхательной недостаточности. Среди пациентов с медленно разрешающимся течением заболевания отмечалось некоторое преобладание лиц мужского пола (25/37 (68%) против 27/52 (52%); $p = 0,140$; $\chi^2 = 2,18$), старше 55 лет (15/37 – 41% против 15/52 – 29%; $p = 0,250$; $\chi^2 = 1,32$) в сравнении с 1-й группой больных (рисунок).

Жалобы и физикальные данные были типичны для пневмонии. Сравнительный анализ клинических проявлений ВП показал, что медленно разрешающаяся пневмония достоверно чаще протекала с более выра-

женными клиническими симптомами (табл. 1). Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков: повышение температуры тела не менее 39°C , увеличение частоты дыхания более 25 в минуту и сердечных сокращений более 100 в минуту, снижение систолического артериального давления не более 90 мм рт. ст. – у пациентов при поступлении увеличивали вероятность развития затяжного течения от 2,54 (1,00–6,47) до 5,83 (1,14–29,93) раза (ОШ (95%-й ДИ)).



Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах (1-я группа – пациенты с обычным течением ВП, 2-я группа – пациенты с медленным разрешением ВП; статистически значимые отличия отсутствуют)

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ВП при поступлении в стационар, абс. (%)					
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	χ^2	ОШ (95%-й ДИ)
Температура тела более 39°C	11 (21)	19 (52)	0,003	8,82	3,93 (1,56–9,94)
Частота дыхания более 25 в минуту	11 (21)	15 (41)	0,048	3,93	2,54 (1,00–6,47)
ЧСС более 100 ударов в минуту	9 (17)	14 (38)	0,029	4,75	2,91 (1,09–7,74)
Систолическое АД менее 90 мм рт. ст.	2 (4)	7 (19)	0,031	–*	5,83 (1,14–29,93)
Диастолическое АД менее 960 мм рт. ст.	9 (17)	7 (19)	0,845	0,04	1,11 (0,37–3,32)
Нормализация температуры тела более 8 дней	18 (35)	22 (60)	0,020	5,39	2,77 (1,16–6,61)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление.

* Здесь и в табл. 2 статистическая значимость рассчитана с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Оценка лабораторных проявлений воспаления показала, что в группе больных с медленно разрешаю-

щимся течением чаще наблюдалось снижение гемоглобина менее 100 г/л и лейкоцитов менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение скорости оседания эритроцитов более 40 мм/ч в сравнении с 1-й группой пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели общего анализа крови у больных ВП в 1-е сут госпитализации, абс. (%)					
Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	χ^2	ОШ (95%-й ДИ)
Гемоглобин менее 100 г/л	2 (3,8)	7 (18,9)	0,031	–*	5,83 (1,14–29,93)
Лейкоциты менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$	2 (3,8)	11 (29,7)	0,001	–*	10,58 (2,18–51,32)
СОЭ более 40 мм/ч	19 (36,5)	24 (64,9)	0,008	6,95	3,2 (1,33–7,73)

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Наиболее частым осложнением пневмонии являлся плевральный выпот (15 (29%) больных 1-й группы и 20 (54%) больных 2-й группы; $p = 0,017$, $\chi^2 = 5,76$). Особенностью рентгенологической картины затяжной пневмонии явилось статистически значимое увеличение доли пациентов с деструктивными изменениями в легких (7 (19%) против 1 (2%); $p = 0,008$).

В динамике у пациентов 2-й группы наблюдались более длительные сроки нормализации температуры тела – 11 (6; 16) против 6,5 (4; 9) сут; $p < 0,001$, $Z = -3,513$; и разрешения инфильтрации легочной ткани – 30 (29; 37) против 13 (11; 18) сут; $p < 0,001$, $Z = 2,286$ в сравнении с 1-й группой больных.

Таким образом, особенностями затяжной внебольничной пневмонии явились более выраженные клинические симптомы, анемия, лейкопения, повышение скорости оседания эритроцитов, развитие плеврального выпота и легочной деструкции. Каждый признак повышал вероятность медленного разрешения ВП от 2,5 (1–6,5) до 10,6 (2,2–51,3) раза (ОШ (95%-й ДИ)).

Анализ клинических особенностей у пациентов – носителей различных генотипов изучаемых полиморфизмов генов показал, что больные были сопоставимы по полу, времени обращения к врачу, сопутствующей патологии. Интенсивность воспалительного процесса у больных с генотипом GA и AA гена ФНО- α –308 нашла отражение в более высоких уровнях С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в периферической крови по сравнению с пациентами, несущими генотип GG (табл. 3). Наличие генотипа GA и AA ассоциировалось с затяжным течением пневмонии – 20/37 (54%) против 17/52 (33%), по сравнению с пациентами – носителями генотипа GG (ОШ = 2,42 (1,02–5,77); $p = 0,044$; $\chi^2 = 4,06$). Также обращало на себя внимание развитие более тяжелого течения ВП у пациентов с генотипами

GA и AA – 20/37 (54%) (генотип GG – 14/52 (27%), ОШ=3,19 (1,31–7,78); $p = 0,009$; $\chi^2 = 6,77$).

Тяжелое и затяжное течение заболевания у больных с различными генотипами ИЛ-1 β C-511T встре-

чались с одинаковой частотой (22/58 (38%) и 24/58 (41%) у гомозигот СТ и ТТ и 12/31 (39%) и 13/31 (42%) у носителей генотипа СС соответственно).

Таблица 3

Характеристика пациентов в 1-е сут госпитализации в зависимости от полиморфизма гена ФНО- α G-308A			
Показатель	Пациенты – носители генотипа GG ($n = 52$)	Пациенты – носители генотипов GA+AA ($n = 37$)	p
Температура ($Me (Q_1; Q_3)$), °C	38,4 (38; 39)	38,5 (38,2; 39)	0,134; –1,51 [#]
Частота дыхания в минуту ($Me (Q_1; Q_3)$)	24 (22; 26)	24 (20; 26)	0,961; 0,05 [#]
ЧСС ($Me (Q_1; Q_3)$), уд./мин	95 (85; 100)	100 (92; 110)	0,027; –2,21 [#]
Лейкоциты ($Me (Q_1; Q_3)$), $\cdot 10^9$ /л	8,8 (5,6; 11,6)	8,8 (6,3; 11,2)	0,548; –0,61 [#]
СОЭ ($Me (Q_1; Q_3)$), мм/ч	32 (24; 45)	42 (30; 51)	0,044; –2,01 [#]
СРБ ($Me (Q_1; Q_3)$), мг/л	10 (6; 24)	18 (10; 36)	0,046; –2,02 [#]
Нормализация температуры тела ($Me (Q_1; Q_3)$), сут	7 (4; 12)	7 (5; 12)	0,457; –0,75 [#]
Разрешение легочной инфильтрации ($Me (Q_1; Q_3)$), сут	16 (12; 29)	29 (13; 33)	0,036; –2,10 [#]
Тяжелая ВП, абс. (%)	14 (26,9)	20 (54,1)	0,009; 6,77*
Затяжная ВП, абс. (%)	17 (32,7)	20 (54,1)	0,044; 4,06*
Плевральный выпот, абс. (%)	20 (38,4)	15 (40)	0,843; 0,04*
Деструкция легких, абс. (%)	5 (9,6)	3 (8,1)	1,0**

Примечание. Здесь и в табл. 4 статистическая значимость рассчитана с использованием: [#] – Z-критерия Манна–Уитни для количественных признаков; для качественных: * – критерия χ^2 ; ** – точного критерия Фишера. ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 4

Клинические и лабораторные параметры больных с внебольничной пневмонией в 1-е сут госпитализации в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-10 G-1082A			
Показатель	Пациенты – носители генотипа GG ($n = 30$)	Пациенты – носители генотипов GA+AA ($n = 59$)	p , критерий значимости
Клиника начала заболевания:			
температура более 39 °C, абс. (%)	14 (46,7)	16 (27,1)	0,065; 3,40*
ЧДД более 25 в минуту, абс. (%)	13 (43,3)	13 (22)	0,037; 4,36*
ЧСС ($Me (Q_1; Q_3)$), уд./мин	100 (93; 110)	95 (85; 100)	0,041; 2,04 [#]
Нормализация температуры тела ($Me (Q_1; Q_3)$), дни	9 (6; 15)	6,5 (4; 11)	0,030; 2,16 [#]
Разрешение легочной инфильтрации ($Me (Q_1; Q_3)$), дни	29 (13; 31)	16 (12; 29)	0,046; 2,01 [#]
Лабораторные показатели ($Me (Q_1; Q_3)$):			
гемоглобин, г/л	119 (100; 127)	128 (118; 137)	0,006; –2,83 [#]
лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	8,8 (6; 11,7)	8,8 (6,0; 11,9)	0,946; –0,06 [#]
СОЭ, мм/час	40 (30; 55)	38 (25; 46)	0,249; 0,25 [#]
натрий, ммоль/л	139 (138; 142)	142 (140; 144)	0,010; –2,60 [#]
Затяжная ВП, абс. (%)	18 (60)	19 (32,2)	0,012; 6,33*
Тяжелая ВП, абс. (%)	15 (50)	19 (32,2)	0,102; 2,67*
Плевральный выпот, абс. (%)	16 (53,3)	18 (30,5)	0,036; 4,39*
Деструкция легких, абс. (%)	2 (6,7)	6 (10,2)	0,712**

Примечание. ЧД – частота дыхания.

Изучение полиморфизма гена ИЛ-10 показало наличие зависимости между генотипами ИЛ-10 G-1082A и клиническими особенностями пневмонии. Были получены статистически значимые различия в частоте встречаемости плеврального выпота (18/59 (31%) против 16/30 (53%); ОШ = 0,38 (0,16–0,96); $p = 0,036$; $\chi^2 = 4,39$) и затяжного течения заболевания (19/59 – 32% против 18/30 – 60%; ОШ = 0,32 (0,13–0,79); $p = 0,022$; $\chi^2 = 6,33$) у пациентов с генотипами GA и

AA в сравнении с больными – носителями генотипа GG. Статистически значимо отличались значения натрия и гемоглобина в зависимости от генотипов (табл. 4). Снижение уровня натрия является одним из критериев тяжелого течения пневмонии. По литературным данным, это предположительно связано с гипергидратацией в ответ на гипоксию за счет повышенной выработки антидиуретического гормона [1].

Однако различий в тяжести ВП у пациентов, несущих различные генотипы не выявлено.

Как видно из табл. 5, у пациентов с затяжным течением статистически значимо преобладали гомозиготы GG ИЛ-10 -1082 (18/37 (49%) против 12/52 (23%); ОШ = 3,63 (1,47–8,98); $p = 0,012$; $\chi^2 = 6,33$) и генотипы GA и AA ФНО α G-308A по сравнению с обычным течением заболевания (20/37 (54%) против 17/52 (33%); ОШ = 2,84 (1,2–6,7); $p = 0,044$; $\chi^2 = 4,06$).

Таким образом, среди пациентов с затяжным течением ВП чаще выявлялись генотипы GA и AA ФНО α -308 и генотип GG ИЛ-10 -1082. Проведение клинико-генетических сопоставлений показало, что группы больных достоверно отличались по выраженности клинических симптомов и лабораторных данных в зависимости от носительства отдельных генотипов.

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-10 при различном течении ВП, абс. (%)		
Генотип	1-я группа	2-я группа
ФНО- α -308	Равновесие Харди-Вайнберга: $\chi^2 = 0,22, p = 0,641$	
GG	35 (67,3)	17 (45,9)*
GA	16 (30,8)	15 (40,5)
AA	1 (1,9)	5 (13,5)
ИЛ-1 β -511	Равновесие Харди-Вайнберга: $\chi^2 = 3,82, p = 0,051$	
CC	18 (34,6)	13 (35,1)
CT	21 (40,4)	14 (37,8)
TT	13 (25)	10 (27,1)
ИЛ-10	Равновесие Харди-Вайнберга: $\chi^2 = 2,27, p = 0,132$	
GG	12 (23,1)	18 (48,6)*
GA	35 (67,3)	14 (37,8)
AA	5 (9,6)	5 (13,5)

Примечание. * - $p < 0,05$; статистическая значимость рассчитана с использованием критерия χ^2 . 1-я группа – пациенты с незатяжным течением ВП, 2-я группа пациенты с затяжным течением ВП

Обсуждение

Исследования, посвященные изучению генетического полиморфизма у больных ВП, немногочисленны. Интерес к изучению полиморфизма генов ФНО- α G-308A, ИЛ-1 β C-511T и ИЛ-10 G-1082A связан с противоречивыми данными об их влиянии на характер течения и исходы пневмонии. Так, наиболее изучен при ВП полиморфизм гена ИЛ-10. Имеются данные об увеличении риска летальности тяжелой пневмонии при наличии генотипа GG в полиморфной точке -1082 в гене данного цитокина [8–11]. Исследования о связи полиморфизма генов ФНО- α и ИЛ-1 β с тяжестью и исходами пневмонии носят разрозненный и противоречивый характер [4, 12–15]. Связь данных генов в развитии затяжного течения ВП не изучалась.

В настоящем исследовании выявлено, что у пациентов с заменой гуанина на аденин в точке -308 гена ФНО- α чаще наблюдалось тяжелое течение заболева-

ния, в лабораторных исследованиях повышены скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, что могло быть обусловлено биологическими эффектами кодируемого цитокина. Так, уровень ФНО- α у носителей генотипов GA и AA повышается на 20–40% в сравнении с носителями генотипа GG [4]. ФНО- α первым вырабатывается макрофагами в ответ на повреждение и инфицирование, способствует привлечению практически всех типов клеток-эффекторов воспаления и стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления [16]. Неадекватно высокая продукция цитокина могла способствовать привлечению избытка эффекторных клеток, способствуя более тяжелому и длительному течению заболевания. Среди обследованных пациентов у носителей генотипов GA и AA статистически значимо чаще встречалось медленное разрешение пневмонии.

ИЛ-1 β , также выделяясь макрофагами на первых этапах воспаления, во многом дублирует действие ФНО- α . Воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку, стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, активирует лимфоциты и нейтрофилы [16]. В работе исследовалась связь клинического течения заболевания с полиморфизмом гена ИЛ-1 β в локусе -511. Не обнаружено различий в частоте встречаемости тяжелой и затяжной пневмонии у пациентов, несущих различные генотипы и аллели.

Полиморфизм гена ИЛ-10 G-1082A сопровождается снижением кодируемого цитокина [8] и предрасполагает к развитию вирусных инфекций [17], в то время как тяжесть ВП и летальный исход связаны с наличием генотипа GG [9–11]. У пациентов – носителей генотипов GA и AA пневмония протекала с менее выраженными клиническими и лабораторными сдвигами. Несмотря на то что не выявлено статистически значимых отличий в тяжести заболевания, пациенты, гомозиготные по аллелю G, отличались более выраженной интоксикацией в начале заболевания (выше показатели температуры тела и частоты сердечных сокращений), в анализах крови снижены уровни гемоглобина и натрия, чаще развивался плевральный выпот в сравнении с носителями аллеля A. Неадекватно высокий уровень цитокина в ответ на бактериальные стимулы у пациентов с генотипом GG уже в начале заболевания мог приводить к подавлению воспаления, так необходимого на первых этапах, и тем самым способствовать размножению микроорганизмов и усугубляющему действию токсинов на ткани [16], что приводило к более выраженным клиническим и лабораторным проявлениям. Одним из эффектов ИЛ-10 является подавление регенерации и репарации тканей [16], что могло наряду с массивным проникновением

микроорганизмов приводить к более длительным срокам разрешения инфильтрации легочной ткани. Чаще затяжная пневмония наблюдалась у пациентов с генотипом GG.

Таким образом, медленное разрешение ВП ассоциировалось с «высокопродуцирующими» вариантами генотипов ФНО- α G-308A и ИЛ-10 G-1082A.

Выводы

1. Характер течения воспалительного процесса при внебольничной пневмонии ассоциировался с полиморфизмом гена ИЛ-10 G-1082A и ФНО- α G-308A, что находило отражение в склонности к более тяжелому и осложненному течению заболевания, а также в длительности сохранения клинических симптомов и разрешения инфильтрации легочной ткани у лиц, несущих генотип GG ИЛ-10 и генотипы GA и AA ФНО- α .

2. Полиморфизм гена ИЛ-1 β не был связан с тяжелым и затяжным течением ВП.

3. Наличие генотипов GA и AA ФНО- α -308 и генотипа GG ИЛ-10 -1082 у больных ВП повышает вероятность развития затяжного течения.

Литература

1. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 107 с.
2. Синопальников А.И., Зайцев А.А. «Трудная» пневмония. М., 2010. 56 с.
3. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 1. С. 3–10.
4. Ривзанова Ф.Ф., Пикуза О.И. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. № 45. С. 41–43.
5. Пальцев М.А. Введение в молекулярную диагностику. М.: Медицина, 2011. Том 2. 503 с.
6. Покровский В.И., Брико Н.Т. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 400 с.
7. Петру А. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.
8. Iyer S.S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease // Critical reviews in immunology. 2012. Vol. 32, № 1. P. 23–63.
9. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia // Thorax. 2003. Vol. 58, № 2. P. 154–156.
10. Shaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003. Vol. 168, № 4. P. 476–480.
11. Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 Haplotype Associated With Increased Mortality in critically Ill Patients With Sepsis From Pneumonia But Not in patients With Extrapulmonary Sepsis // Chest. 2005. Vol. 128, № 3. P. 1690–1698.
12. Байгозина Е.А. Клинико-патофизиологические аспекты диагностики и прогнозирования исхода нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2011.
13. Qidway T. Tumour necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence // Scandinavian Journal of Immunology. 2011. Vol. 74, № 6. P. 522–547.
14. Li L., Nie W., Li W. et al. Associations between TNF α polymorphisms and pneumonia // PLoS One. 2013. Vol. 8, №4. e61039. URL: [http://www.biomedsearch.com/ attachments/00/23/57/71/23577187/pone.0061039.pdf](http://www.biomedsearch.com/attachments/00/23/57/71/23577187/pone.0061039.pdf)(Accessed: 3 August 2013).
15. Сабитова О.Н., Совалкин В.И. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии // Омск. науч. вестн. 2009. № 1 (84). С. 42–45.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
17. Samanta M., Iwakiri D., Takada K. Epstein-Barr virus-encoded small RNA induced IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling // Oncogene. 2008. Vol. 27, № 30. P. 4150–4160.

Поступила в редакцию 04.04.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Совалкин Валерий Иванович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ОГМА (г. Омск).

Поморгайло Елена Геннадьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры патологической анатомии ОГМА (г. Омск).

Сабитова Ольга Николаевна (✉), кафедра госпитальной терапии ОГМА (г. Омск).

Подгурская Елена Петровна – канд. мед. наук, пульмонологическое отделение БУЗОО ОКБ (г. Омск).

✉ Сабитова Ольга Николаевна, тел. 8-950-780-84-77; e-mail: olleus@mail.ru

THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α G-308A, INTERLEUKIN-1 β C-511T AND INTERLEUKIN-10 G-1082A GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF SLOWLYRESOLVED COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Sovalkin V.I.¹, Pomorgaylo Ye.G.¹, Sabitova O.N.¹, Podgurskaya Ye.P.²

¹ Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose: To study the distribution of genotypes and alleles tumor necrosis factor- α G-308A, interleukin-1 β C-511T, interleukin-10 G-1082A in patients with slowlyresolved pneumonia and their association with clinical and radiological features of the disease.

Materials and Methods: We investigated 89 patients with community-acquired pneumonia, of which 37 people had a slowlyresolving course of the disease. The genotype distribution of studied polymorphisms corresponded the Hardy-Weinberg equilibrium.

Results: We determined that the tumor necrosis factor- α G-308A and interleukin-10 G-1082A gene polymorphisms were associated with the long course of pneumonia. Slow resolution of the disease in patients who are carriers of GA and AA genotypes of tumor necrosis factor- α contributed to a severe course. The intensity of inflammation in these patients was reflected in the high rates of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Prolonged duration in patients who are carriers of GG genotype of IL-10 was associated with significant clinical and laboratory manifestations at onset of the disease and more frequent development of pleural effusion. The frequencies of alleles and genotypes of interleukin-1 β in observed patients did not differ.

Conclusions: The data can be used for prognosis of slowlyresolved pneumonia.

KEY WORDS: slowlyresolved pneumonia, gene polymorphism, tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , interleukin-10.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 54-61

References

1. Chuchalin A.G. *Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for diagnosis, treatment and prevention*. Moscow, 2010. 107 p. (in Russian).
2. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. *"Difficult" pneumonia*. Moscow, 2010. 56 p. (in Russian).
3. Simbirtsev A., Gromova A. Yu. Functional gene polymorphisms of regulating inflammatory molecules. *Cytokines and Inflammation*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 3-10 (in Russian).
4. Rivzanova F.F., Pikuza O.I. Genetic diagnosis: cytokine gene polymorphism. *The Practice of Medicine*, 2010, no. 45, pp. 41-43 (in Russian).
5. Palcev M.A. *Introduction to Molecular Diagnostics*. Moscow, Medicine Publ., 2011. Vol. 2. 503 p. (in Russian).
6. Pokrovsky V.I., Briko N.T. *General epidemiology and evidence-based medicine*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 400 p. (in Russian).
7. Petrie A. *Illustrative medical statistics*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. 168 p. (in Russian).
8. Iyer S.S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Critical reviews in immunology*, 2012, vol. 32, no. 1, pp. 23-63.
9. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax*, 2003, vol. 58, no. 2, pp. 154-156.
10. Shaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, vol. 168, no. 4, pp. 476-480.
11. Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 Haplotype Associated With Increased Mortality in critically Ill Patients With Sepsis From Pneumonia But Not in patients With Extrapulmonary Sepsis. *Chest*, 2005, vol. 128, no. 3, pp. 1690-1698.

12. Baygozina E.A. Clinical and pathophysiological aspects of diagnosis and prediction of the outcome of hospital-acquired pneumonia. Author. dis. doct. med. sci. Omsk, 2011 (in Russian).
13. Qidway T. Tumour necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2011, vol. 74, no. 6, pp. 522–547.
14. Li L., Nie W., Li W. et al. Associations between TNF α polymorphisms and pneumonia. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, e61039. URL: [http://www.biomedsearch.com/ attachments/00/23/57/71/23577187/pone.0061039.pdf](http://www.biomedsearch.com/attachments/00/23/57/71/23577187/pone.0061039.pdf) (Accessed: 3 August 2013).
15. Sabitova O.N., Sovalkin V.I. Gene polymorphism and production of key immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia. *Omsk Scientific Bulletin*, 2009, no. 1 (84), pp. 42–45 (in Russian).
16. Ketlinsky S.A., Simbirtsev C.A. Cytokines. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p. (in Russian).
17. Samanta M., Iwakiri D., Takada K. Epstein-Barr virus-encoded small RNA induced IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 30, pp. 4150–4160.

Sovalkin Valery I., Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation.

Pomorgaylo Yelena G., Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation.

Sabitova Olga N. (✉), Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation.

Podgurskaya Yelena P., Regional Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation.

✉ **Sabitova Olga N.**, Ph. +7-950-780-84-77; e-mail: olleus@mail.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2014 году стоимость подписки на полугодие составляет 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2014, 1-е полугодие».

В редакции

- Без почтовых наценок.
 - С любого месяца.
 - Со своего рабочего места.
- По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru