

И.Н. Гайворонский, Ю.Ш. Халимов, С.Н. Колюбаева,
А.М. Каримова, Ю.Е. Рубцов

Влияние полиморфизма генов интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896) и фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629) на риски развития неблагоприятных клинических форм внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста

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

Резюме. Оценено влияние структурного полиморфизма генов интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896) и фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629) на риски развития неблагоприятных клинических форм внебольничной пневмонии у мужчин молодого возраста. Установлено, что у больных внебольничной пневмонией мужчин молодого возраста GG генотип гена интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896), а также AA и AG генотипы гена фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629) ассоциированы с тяжелым и затяжным течением данного заболевания. С осложненным течением внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста, в свою очередь, ассоциированы AA и AG генотипы гена фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629). Выявлено, что у мужчин молодого возраста при наличии GG генотипа гена интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896) в 3,2 раза повышается относительный риск развития тяжелого течения и в 2,7 раза возрастает риск развития затяжного течения внебольничной пневмонии. При наличии у пациентов молодого возраста, страдающих внебольничной пневмонией AA или AG генотипа гена фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629), относительный риск развития тяжелого течения повышается в 3,3 раза, затяжного течения – в 2,6 раза, а осложненного течения – в 1,9 раза. Результаты исследования целесообразно применять в диагностике внебольничной пневмонии с целью прогноза развития неблагоприятных клинических форм. Полиморфизм генов интерлейкина-10 (1082G/A; rs1800896) и фактора некроза опухолей- α (308G/A; rs1800629) представляет собой индивидуально-типологические особенности человека, верификация которых актуальна к применению при диагностике внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста с целью прогноза развития неблагоприятных клинических форм данного заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, молодой возраст, полиморфизм генов, интерлейкин-10, фактор некроза опухолей- α , диагностика, оценка рисков, прогноз клинического течения.

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости населения разных возрастных групп, сложностью адекватной и оперативной диагностики, а также необходимостью при данном заболевании подбора схем терапии в зависимости от возбудителя и тяжести состояния пациента [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ВП занимает четвертое место в ряду этиологии смертности, при этом уровень летальности составляет 5% среди всех возрастов, за исключением детского до 5 лет [3].

Согласно консенсусным рекомендациям, ВП у пациентов в Соединенных Штатах Америки с учетом осложнений от гриппа стоит на седьмом месте в ряду основных причин летальных исходов. Среди всех госпитализированных на стационарное лечение с диагнозом «внебольничная пневмония» ежегодно летальный исход наступает у более чем 60 тыс. человек [1, 8]. При развитии неблагоприятных клинических форм ВП показатель смертности может достигать 20–30% даже среди пациентов, проходящих лечение в условиях отделения интенсивной терапии [1, 9].

При ВП все большее значение приобретает своевременная и точная дифференциальная диагностика, которую в последние годы нередко затрудняет увеличение доли пациентов с диссеминированными процессами в легких [6].

Одним из значимых элементов терапии пациентов, страдающих ВП, является стартовая оценка тяжести состояния и персонализированный подход, включающий оценку индивидуально-типологических особенностей (детерминант), способствующих прогнозу рисков развития неблагоприятных клинических форм течения данной нозологии [2]. В связи с этим в настоящее время актуальным направлением исследований является поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием тяжелого, осложненного и затяжного течения ВП, в возникновении которой значимую роль играют провоспалительные и противовоспалительные цитокины [4, 10, 11].

Цель исследования. Оценить влияние структурного полиморфизма генов интерлейкина-10 (IL-10) (1082G/A; rs1800896) и фактора некроза опухолей-

(TNF- α) (308G/A; rs1800629) на риски развития неблагоприятных клинических вариантов (тяжелого, затяжного, осложненного) течения ВП у мужчин молодого возраста.

Материалы и методы. Обследованы 204 мужчины, больных ВП, в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст 27,6 \pm 6,3 лет), у которых была проанализирована частота встречаемости тяжелого, затяжного и осложненного течения ВП. Контрольные значения были взяты из литературных данных о здоровых лицах соответствующего возраста и региона [10, 11].

Оценку тяжести течения пневмонии проводили по шкале SMART-COP/SMRT-CO [5], при соответствии представленных в данной шкале критериев клинической, рентгенологической и лабораторной картине устанавливали факт тяжелого течения ВП. Затяжным течением считали ВП, при которой разрешение очага легочной инфильтрации происходило в сроки, превышающие 4 недели лечения. Осложненным течением считали случаи ВП, при которых на фоне и вследствие данного заболевания наблюдалось развитие патогенетически связанных с ним осложнений, отраженных в истории болезни пациента в клиническом диагнозе и отсутствовавших на момент возникновения ВП [7].

Анализ структурного полиморфизма генов выполняли путем выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [10]. ДНК получали из лейкоцитов периферической крови, применяя фенольную экстракцию с добавлением протеиназы К (набор для выделения ДНК, фирмы «Литех» (Россия)). Для ПЦР использовались олигонуклеотидные праймеры фирмы «Литех» (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного комплекса StatSoft Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. Распределение частот встречаемости изучаемых аллелей гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) составило 48% для G-аллеля и 52% для A-аллеля. Распределение генотипов в целом по группе соответствовало европейской популяции и удовлетворяло равновесию Харди-Вайнберга: GG – 46 (23%), AG – 103 (50%) и AA – 55 (27%). Исходя из полиморфизма гена IL-10 все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили мужчины с генотипом GG, вторую – с AG, третью – с AA.

У пациентов с GG полиморфизмом тяжелое течение ВП выявлено в 33% случаев, у лиц с AG полиморфизмом – в 10% случаев, у пациентов с AA полиморфизмом тяжелое течение верифицировано в 11% случаев. Наличие G аллеля гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) определяет более высокий риск возникновения тяжелых форм течения ВП у лиц молодого возраста, чем наличие A аллеля в генотипе пациента (17% и 10% соответственно), рисунок 1.

Среди всех пациентов с тяжелым течением ВП GG генотип наблюдался у 48%, AG генотип – у 32%, AA генотип – у 19% пациентов. Указанные различия в распределении пациентов по категориям тяжести ВП

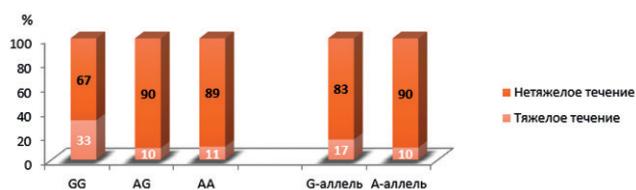


Рис. 1. Распределение пациентов по категориям тяжести течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена IL-10 (1082G/A; rs1800896)

у лиц с различными генотипами были статистически значимы (число степеней свободы=2; $\chi^2=21,7$; критическое значение $\chi^2=9,21$; $p<0,001$).

Показано, что при наличии GG генотипа гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) риск тяжелого течения ВП у лиц молодого возраста в 3,2 раз выше, чем у лиц с AA и AG генотипами (стандартная ошибка относительного риска (S)=0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) [1,72; 6,01]).

У пациентов с GG полиморфизмом затяжное течение ВП выявлено в 37%, у лиц с AG полиморфизмом – в 14% случаев, у пациентов с AA полиморфизмом затяжное течение верифицировано в 15% случаев. В целом наличие G аллеля гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) определяет более высокий риск возникновения тяжелых форм течения ВП у лиц молодого возраста, чем наличие A аллеля в генотипе пациента (21% и 14% соответственно), рисунок 2.

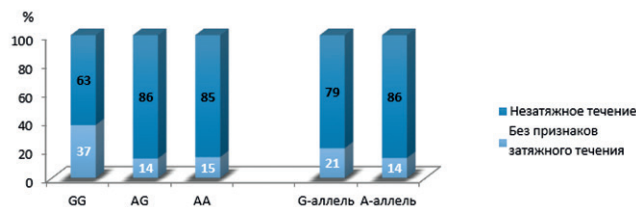


Рис. 2. Распределение пациентов по категориям затяжного течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена IL-10 (1082G/A; rs1800896)

Среди всех пациентов с затяжным течением ВП GG генотип наблюдали у 44%, AG генотип – у 36%, AA генотип у 20% пациентов. Указанные различия в распределении пациентов по категориям затяжного течения ВП у лиц с различными генотипами были статистически значимы (число степеней свободы=2; $\chi^2=12,24$; критическое значение $\chi^2=9,21$ при $p<0,01$; уровень значимости $p=0,003$).

Выявлено, что при наличии GG генотипа гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) риск затяжного течения ВП у лиц молодого возраста в 2,7 раз выше, чем у лиц с AA и AG генотипами (стандартная ошибка относительного риска (S)=0,28; 95% ДИ [1,55; 4,56]).

У пациентов с GG полиморфизмом осложненное течение ВП выявлено в 24%, у лиц с AG полиморфизмом – в 19% случаев, у пациентов с AA – в 22% случаев (рис. 3).

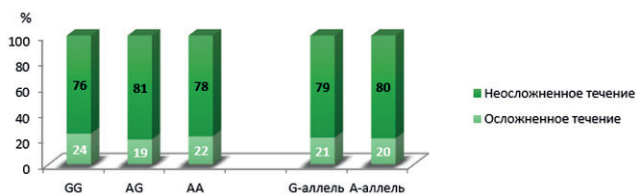


Рис. 3. Распределение пациентов по категориям осложненного течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена IL-10 (1082G/A; rs1800896)

Среди всех пациентов с осложненным течением ВП GG генотип наблюдался у 26%, AG генотип – у 46%, AA генотип – у 28% пациентов. Статистически значимых различий в распределении пациентов по категориям осложненного течения ВП у лиц с различными генотипами гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) не выявлено (число степеней свободы=2; $\chi^2 = 0,41$; критическое значение $\chi^2 = 5,99$ при уровне значимости $p < 0,05$; фактический уровень значимости $p = 0,82$).

Для оценки интегральной ассоциации различных генотипов гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) с неблагоприятными клиническими формами течения ВП (тяжелое, затяжное, осложненное течение) выполнен сравнительный анализ риска у лиц молодого возраста с использованием марковских моделей прогноза (дерева решений). Установлено, что интегральный риск развития неблагоприятных клинических форм течения ВП составляет –1,3 балла для GG генотипа, 0,91 баллов для AG генотипа и 1,15 балла для AA генотипа гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) при нормированном диапазоне риска [–3; 3] (от –3 баллов (неблагоприятное течение) до 3 баллов (благоприятное течение), рисунок 4).

Таким образом, наиболее прогностически благоприятным в отношении риска возникновения тяжелых, затяжных и осложненных форм течения ВП у лиц молодого возраста является AA генотип гена IL-10 (1082G/A; rs1800896), в то время как у пациентов с GG генотипом существенно выше риск возникновения не-

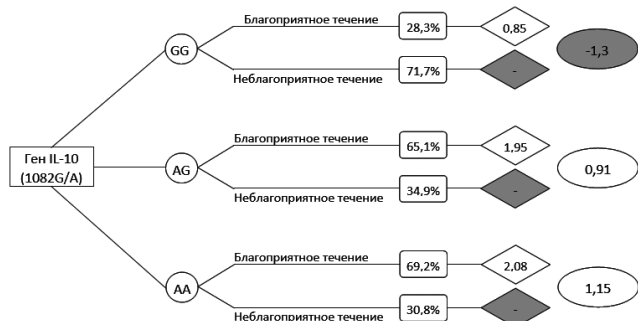


Рис. 4. Модель прогноза интегрального риска возникновения неблагоприятных вариантов клинического течения ВП у лиц молодого возраста в зависимости от полиморфизма гена IL-10 (1082G/A; rs1800896). Темным цветом выделены отрицательные риски с преобладанием неблагоприятного течения ВП

благоприятных клинических форм течения ВП. Данный генотип ассоциирован с тяжелым и затяжным, но не с осложненным течением ВП.

Распределение частот встречаемости исследуемых аллелей гена TNF- α (308G/A; rs1800629) составило 81% для G-аллеля и 19% для A-аллеля. Распределение генотипов в целом по группе соответствовало европейской популяции и удовлетворяло равновесию Харди–Вайнберга: GG – 138 (68%), AG – 62 (30%) и AA – 4 (2%). С учетом выявленного полиморфизма гена TNF- α пациенты были разделены на 2 группы (GG и AA+AG генотипы) ввиду редкого распространения в популяции и среди обследованных лиц AA гомозигот, а также в связи с тем, что, по данным литературы, наличие одного A аллеля отражается на количестве продуцируемого провоспалительного цитокина TNF- α , увеличивая его выработку на 20% [10, 11].

У пациентов с AA+AG полиморфизмами тяжелое течение ВП выявлено в 36%, у лиц с GG полиморфизмом – в 5% случаев. В целом наличие A аллеля гена TNF- α (308G/A; rs1800629) определяет более высокий риск возникновения тяжелых форм течения ВП у лиц молодого возраста, чем наличие G аллеля в генотипе пациента (36% и 14% соответственно), рисунок 5.

Среди всех пациентов с тяжелым течением ВП GG генотип наблюдался у 23%, AG+AA генотипы – у 77% пациентов. Различия в распределении пациентов по категориям тяжести ВП у лиц с различными генотипами гена TNF- α (308G/A; rs1800629) были статистически значимы (число степеней свободы=1, $\chi^2 = 56,49$; критическое значение $\chi^2 = 6,64$; $p < 0,001$).

Расчитано, что при наличии AA или AG генотипа гена TNF- α (308G/A; rs1800629) риск тяжелого течения ВП у лиц молодого возраста в 3,3 раза выше, чем у лиц с GG генотипом (стандартная ошибка относительного риска (S)=0,19; 95% ДИ [2,27; 4,84]).

У пациентов с GG полиморфизмом затяжное течение ВП выявлено в 9% случаев, у лиц с AG и AA полиморфизмами затяжное течение верифицировано в 41% случаев. В целом наличие A аллеля гена TNF- α (308G/A; rs1800629) определяет более высокий риск развития затяжных форм течения ВП у лиц молодого возраста, чем наличие G аллеля в генотипе (41% и 18% соответственно), рисунок 6.

GG генотип был характерен для 31%, AG или AA генотип – для 69% пациентов с затяжным течением ВП. Различия в распределении пациентов по категориям затяжного течения ВП у лиц с различными генотипами

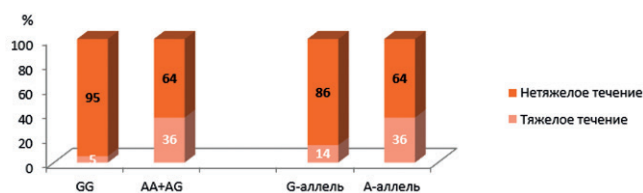


Рис. 5. Распределение пациентов по категориям тяжести течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена TNF- α (308G/A; rs1800629)

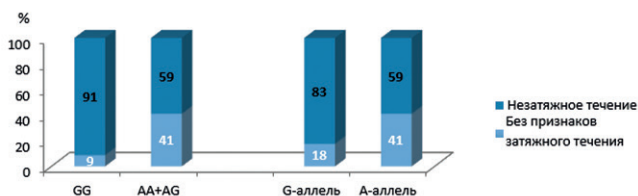


Рис. 6. Распределение пациентов по категориям затяжного течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена TNF-α (308G/A; rs1800629)

гена TNF-α (308G/A; rs1800629) были статистически значимы (число степеней свободы=1, $\chi^2=41,78$, критическое значение $\chi^2=6,64$ при $p<0,01$, $p<0,01$).

Показано, что при наличии AA и AG генотипов гена TNF-α (308G/A; rs1800629) риск затяжного течения ВП у лиц молодого возраста в 2,6 раза выше, чем у лиц с GG генотипом (стандартная ошибка относительного риска (S)=0,16; 95% ДИ [1,88; 3,58]).

Среди всех пациентов с осложненным течением ВП GG генотип наблюдался у 42%, AG и AA генотип – у 58% пациентов. Установлено, что различия в распределении пациентов по категориям осложненного течения ВП в зависимости от генотипа гена TNF-α (308G/A; rs1800629) были статистически значимы (число степеней свободы=1, $\chi^2=21,94$, критическое значение $\chi^2=6,64$ при уровне значимости $p<0,01$).

У пациентов с GG полиморфизмом осложненное течение ВП выявлено в 13% случаев, у лиц с AG и AA генотипами – в 38% случаев, рисунок 7.

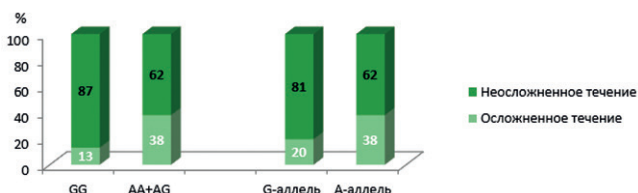


Рис. 7. Распределение пациентов по категориям осложненного течения ВП в зависимости от генотипов и аллелей гена TNF-α (308G/A; rs1800629)

Выявлено, что при наличии AA и AG генотипов гена TNF-α (308G/A; rs1800629) риск осложненного течения ВП у лиц молодого возраста в 1,9 раза выше, чем у лиц с GG генотипом (стандартная ошибка относительного риска (S)=0,14; 95% ДИ [1,46; 2,56]).

Интегральный риск развития неблагоприятных клинических форм течения ВП составляет 1,69 балла для GG генотипа и -1,94 балла для AG и AA генотипов гена TNF-α (308G/A; rs1800629) при нормированном диапазоне риска [-3; 3] (от -3 баллов (неблагоприятное течение) до +3 баллов (благоприятное течение), рисунок 8).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее прогностически благоприятным в отношении снижения риска возникновения неблагоприятных клинических форм течения ВП у лиц молодого возраста является GG генотип гена TNF-α (308G/A;

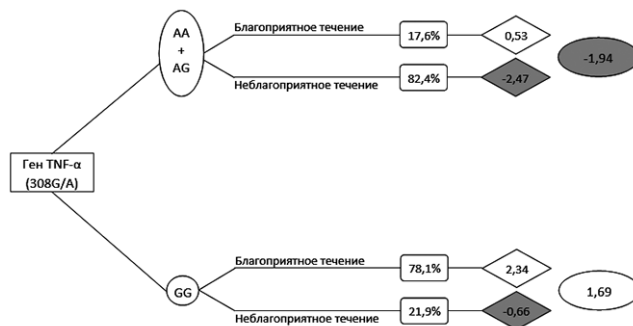


Рис. 8. Модель прогноза интегрального риска возникновения неблагоприятных вариантов клинического течения ВП у лиц молодого возраста в зависимости от полиморфизма гена TNF-α (308G/A; rs1800629). Темным цветом выделены отрицательные риски с преобладанием неблагоприятного течения ВП

rs1800629), в то время как у пациентов с AA и AG генотипами наблюдается существенно более высокий риск возникновения тяжелых, затяжных и осложненных клинических форм течения ВП.

Выводы

1. У мужчин молодого возраста GG генотип гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) ассоциирован с тяжелым и затяжным течением ВП. Наличие GG генотипа гена IL-10 (1082G/A; rs1800896) у пациентов молодого возраста, больных ВП повышает относительные риски развития тяжелого течения в 3,2 раза и затяжного течения в 2,7 раза.

2. У мужчин молодого возраста AA и AG генотипы гена TNF-α (308G/A; rs1800629) ассоциированы с тяжелым, затяжным и осложненным течением ВП. Наличие AA или AG генотипа гена TNF-α (308G/A; rs1800629) у пациентов молодого возраста, больных ВП, повышает относительные риски развития тяжелого течения в 3,3 раза, затяжного течения – в 2,6 раза, осложненного течения – в 1,9 раза.

3. Исследование полиморфизма генов IL-10 (1082G/A; rs1800896) и TNF-α (308G/A; rs1800629) у мужчин молодого возраста, больных ВП, является способом прогноза развития неблагоприятных клинических форм (тяжелой, затяжной, осложненной) данного заболевания и целесообразно к выполнению в клинической практике.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Респираторная медицина / С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев, Е.В. Крюков. – М., 2017. – 464 с.
2. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator» / А.А. Зайцев // Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 55–60.
3. Зайцев, А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия / А.А. Зайцев // Терапия. – 2018. – № 1. – С. 63–71.
4. Зайцев, А.А. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии / А.А. Зайцев, Ю.В. Овчинников, Т.В. Кондратьева // Consilium Medicum. – 2014. – № 11. – С. 36–41.

5. Зайцев, А.А. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста / А.А. Зайцев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 3. – С. 31–38.
6. Иванов, В.В. Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и диссеминированного заболевания / В.В. Иванов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 113–117.
7. Коньков, А.В. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии в лечебных учреждениях МВД РФ / А.В. Коньков, А.В. Ященко, А.А. Зайцев. – Москва: МВД РФ. – 2017. – 32 с.
8. Овчинников, Ю.В. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия / Ю.В. Овчинников [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 4–14.
9. Овчинников, Ю.В. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих: методические указания / Ю.В. Овчинников, А.А. Зайцев, Е.В. Крюков. – М., 2015. – 81 с.
10. Пузырева, Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.
11. Смелая, Т.В. Молекулярно-генетические маркеры нозокомальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома / Т.В. Смелая [и др.] // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 24–38.

I.N. Gayvoronskiy, Yu.Sh. Khalimov, S.N. Koliubaeva, A.M. Karimova, Yu.E. Rubtsov

Influence polymorphism of genes interleukin-10 (1082G/A; rs1800896) and tumor necrosis factor- α (308G/A; rs1800629) on risks of developing adverse clinical forms of community-acquired pneumonia in young men

Abstract. The influence of the structural polymorphism of the interleukin-10 genes (1082G/A; rs1800896) and tumor necrosis factor- α (308G/A; rs1800629) on the risk of adverse clinical forms of community-acquired pneumonia in young men has been evaluated. In patients with community-acquired pneumonia in young men, the GG genotype of the gene for interleukin-10 (1082G/A; rs1800896) and the AA and AG genotypes of the tumor necrosis factor- α gene (308G/A; rs1800629) have been found to be associated with a severe and prolonged course of this diseases. AA and AG genotypes of the tumor necrosis factor- α gene (308G/A; rs1800629) are associated with the complicated course of community-acquired pneumonia in young people. It was revealed that in young men, in the presence of the GG genotype of the interleukin-10 gene (1082G/A; rs1800896), the relative risk of developing severe disease increases by 3,2 times and the risk of developing long-term community-acquired pneumonia increases by 2,7 times. If young patients suffering from community-acquired pneumonia, AA or AG, have the genotype of the tumor necrosis factor- α gene (308G/A; rs1800629), the relative risk of developing severe course increases by 3,3 times, prolonged course – by 2,6 times, and complicated course – 1,9 times. The results of the study should be used in the diagnosis of community-acquired pneumonia in order to predict the development of adverse clinical forms. Interleukin-10 gene polymorphism (1082G/A; rs1800896) and tumor necrosis factor- α (308G/A; rs1800629) are individual typological features of a person, the verification of which is relevant for use in the diagnosis of community-acquired pneumonia in young people to predict development adverse clinical forms of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, young age, gene polymorphism, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , diagnosis, risk assessment, prognosis of the clinical course.

Контактный телефон: +7-960-269-14-69; e-mail: vmeda-nio@mil.ru