

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Июль —
август
2013

4

ТОМ
XCIV

ОАО «ТАТМЕДИА»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 575.174.015.3: 616.12-008.46-009.72-008.331.1: 612.018

T01

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Екатерина Николаевна Березикова^{1}, Светлана Дмитриевна Маянская²,
Лилия Амировна Гараева², Сергей Николаевич Шилов¹,
Анатолий Васильевич Ефремов¹, Александр Трофимович Тепляков³,
Игорь Дмитриевич Сафронов¹, Мария Геннадьевна Пустоветова¹,
Елена Николаевна Самсонова¹, Юлия Юрьевна Торим³*

¹Новосибирский государственный медицинский университет,

²Казанский государственный медицинский университет,

³Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск

Реферат

Цель. Изучить влияние полиморфных вариантов гена мозгового натрийуретического пептида (полиморфный локус T-381C) на уровень данного гормона в плазме крови, а также на риск развития и характер течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Методы. Обследованы 412 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции. Уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида определяли методом иммуноферментного анализа. В группу контроля вошли 211 человек, не имевших по данным обследования признаков сердечно-сосудистых нарушений.

Результаты. У здоровых людей, имевших генотип C/C, уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови был достоверно выше по сравнению с носителями генотипа T/T. Установлено, что аллель T и генотип T/T полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида ассоциировались с высоким риском развития, тяжестью и неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. В то же время аллель C и генотип C/C проявили себя как протективные факторы в отношении риска развития, тяжести и характера течения заболевания.

Вывод. Носители генотипа T/T полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида представляют особую когорту с высоким риском развития и неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности; такие пациенты с ишемической болезнью сердца составляют приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией целевых профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития хронической сердечной недостаточности и преждевременной смертности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, генетический полиморфизм, мозговой натрийуретический пептид.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

E.N. Berezikova¹, S.D. Mayanskaya², L.A. Garaeva², S.N. Shilov¹, A.V. Efremov¹, A.T. Teplyakov³, I.D. Safronov¹, M.G. Pustovetova¹, E.N. Samsonova¹, Y.Y. Torim³. *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ³Scientific and Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia.* **Aim.** To study the influence of brain natriuretic peptide gene polymorphism (polymorphic locus T-381C) on brain natriuretic peptide serum level and congestive heart failure onset risk and clinical features in patients with coronary heart disease. **Methods.** 412 patients with congestive heart failure

were examined. Genotyping was performed by polymerase chain reaction. Brain natriuretic peptide N-terminal fragment level was assessed by ELISA. The control group included 211 healthy controls with no signs of cardiovascular pathology on examination. **Results.** In healthy people with C/C genotype the level of brain natriuretic peptide N-terminal fragment was significantly higher in comparison with people carrying T/T genotype. It was found that the T allele and T/T genotype of the T-381C natriuretic peptide gene polymorphic locus was associated with high risk, severity and unfavorable clinical course of congestive heart failure in patients with coronary heart disease. At the same time, the C allele and C/C genotype emerged as a protective factor regarding the risk, severity and clinical course of the disease. **Conclusion.** T/T genotype carriers of the of the T-381C natriuretic peptide gene polymorphic locus are a special subgroup associated with high risk of congestive heart failure onset and unfavorable clinical course. Therefore these patients with coronary heart disease should be considered as a group requiring an out-patient control and preventive measures targeted on congestive heart failure and premature mortality prevention. **Keywords:** heart failure, coronary heart disease, genetic polymorphism, brain natriuretic peptide.

В качестве биологических маркёров при диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН) используют натрийуретические гормоны. Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды (МНП и ПНП) относятся к сердечным натрийуретическим пептидам, которые синтезируются в кардиомиоцитах, обладают во многом сходным механизмом действия и функционируют как двойная сердечная пептидная натрийуретическая система [10].

ПНП и МНП считают сердечными гормонами, регулируемыми объём жидкости в организме и артериальное давление, уменьшающими преднагрузку и постнагрузку на сердце. Их действие приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации, натрийурезу, блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавлению спонтанной и индуцированной ангиотензином II жажды, торможению высвобождения аргинина и вазопрессина, ослаблению вазоконстрикторного действия эндотелина-1, а также симпатической иннервации сосудов. Вследствие этого происходит снижение давления в полостях сердца, тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и артериального давления. Помимо классических эффектов натрийуретических пептидов (регулирование водного и электролитного баланса, тонуса гладкомышечных клеток, аутокринное и паракринное действие), они вызывают цитопротективный антиишемический эффект и торможение гипертрофии миокарда. Соответственно натрийуретическая пептидная система играет роль в патогенезе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН [2, 4].

Один из важных признаков ХСН — повышение концентрации натрийуретических пептидов в плазме периферической крови, начиная со стадии бессимптомной дисфункции левого желудочка. В настоящее время определение содержания натрийуретических пептидов не только используют для прогнозирования и оценки эффективности лечения, но также рекомендуют в качестве метода диагностики сердечной недостаточ-

ности [3]. Определение количества натрийуретических пептидов облегчает диагностику сердечной недостаточности на ранних стадиях, что особенно актуально, поскольку одышка, отёки, быстрая утомляемость часто являются симптомами других заболеваний. Многими исследовательскими группами было показано, что степень увеличения содержания натрийуретических пептидов в крови строго коррелирует с тяжестью ХСН [6, 13].

Современное направление медицины — генетическая кардиология — использует технологии молекулярной генетики для исследования этиологии, патогенеза и механизмов клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека [5, 12].

Учитывая современные достижения в изучении патогенеза ХСН, можно предположить влияние полиморфизма генов натрийуретических пептидов, в частности МНП, на развитие и прогрессирование ХСН.

Известно, что однонуклеотидные замены (SNP) в смысловых частях гена часто влияют на такие характеристики, как третичная структура белка, стабильность его связывания с субстратом и промежуточными метаболитами, посттрансляционная модификация, аллостерическое регулирование, температурный оптимум активности и пр. При этом активность таких белков может существенно варьировать от практически нейтрального эффекта генетического полиморфизма до полного нарушения функций соответствующего белкового продукта, то есть в определённых условиях некоторые аллели могут предрасполагать либо наоборот препятствовать проявлению различных заболеваний [1].

Цель исследования — изучить влияние полиморфных вариантов гена МНП (полиморфный локус T-381C) на уровень гормона в плазме крови, а также на риск развития и характер течения ХСН у пациентов с ИБС.

В исследование были включены 412 больных ИБС (мужчин 263, женщин 149) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 56,3±5,4 года) с ХСН I-IV по классификации

НУНА. Группу контроля составили 211 пациентов (мужчин 97, женщин 114) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $53,9 \pm 5,1$ года) без клинических проявлений ИБС и ХСН.

Диагноз верифицировали на основании анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших электрокардиографию и рентгенографию грудной клетки по общепринятым методикам, эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы, общее и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи.

Всех пациентов, включённых в исследование, разделили на четыре группы, сопоставимые по возрасту и функциональному классу (ФК) ХСН. В первую группу вошли 92 (22,3%) пациента с I ФК ХСН, во вторую — 131 (31,8%) больной со II ФК ХСН, в третью — 121 (29,4%) больной с III ФК ХСН, в четвёртую — 68 (16,5%) пациентов с IV ФК ХСН.

На каждого больного заполняли специально разработанную клиническую карту. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в проспективном исследовании. Состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 мес с анализом частоты комбинированной конечной точки, включавшей летальность, повторные госпитализации по поводу обострений ХСН, эпизоды ухудшения течения сердечно-сосудистой патологии и ХСН. В динамике проводили эхокардиографию по стандартной методике. Физическую толерантность оценивали посредством теста 6-минутной ходьбы.

В исследование вошли пациенты, состояние которых было стабильным в течение не менее 2-3 нед на постоянной базовой терапии, включавшей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, диуретики, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды.

С целью выявления возможной ассоциации полиморфизмов гена МНП с характером течения ХСН больные были разделены по итогам годовичного наблюдения на две группы: группа А (258 человек) — пациенты с благоприятным течением заболевания, группа Б (154 человека) — больные с неблагоприятным течением заболевания. При этом проспективно оценивали состояние гемодинамических показателей, частоту нарастания симптомов и тяжести ХСН, частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, динамику фракции выброса

левого желудочка.

Благоприятное течение заболевания отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамических показателей, отсутствие нарастания симптомов ХСН, отсутствие госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или госпитализация не чаще 1 раза в год, отсутствие снижения фракции выброса левого желудочка, сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение через 12 мес наблюдения.

Критерии неблагоприятного течения ХСН: увеличение тяжести ХСН на один ФК и более в течение периода проспективного наблюдения, госпитализация по поводу сердечной недостаточности 2 раза и более на протяжении 12 мес наблюдения, прогрессивное нарастание систолической и диастолической дисфункции левого желудочка со снижением фракции его выброса и манифестацией сердечной недостаточности в течение исследуемого периода наблюдения, а также случаи летальности либо других неблагоприятных клинических событий (повторные инфаркты миокарда, острый коронарный синдром, тромбозомболия лёгочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения и др.).

У всех пациентов забирали генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена МНП — полиморфный маркер T-381C. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции.

Известно, что натрийуретические пептиды перед высвобождением в кровяное русло расщепляются на биологически активные С-концевые и неактивные N-концевые фрагменты. Последние отличаются более продолжительным периодом полувыведения и более высокой концентрацией в плазме крови, в связи с чем определение их содержания более удобно для диагностики, нежели определение концентрации С-концевых фрагментов [7, 8]. В настоящей работе мы определяли в группе контроля уровень именно N-концевого предшественника МНП (N-проМНП) методом иммуноферментного анализа, данные выражали в фемтомолях на миллилитр (фмоль/мл).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows. Описание качественных данных проводили путём построения таблиц сопряжённости

Таблица 1

Содержание N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (фмоль/мл) в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида (M±m)

| Генотип | | |
|------------|------------|------------|
| T/T (n=32) | T/C (n=43) | C/C (n=21) |
| 49,4±8,7 | 69,3±14,1 | 79,3±12,4* |

Примечание: *статистическая значимость различий по сравнению с генотипом T/T, p <0,05.

с указанием абсолютной и относительной частоты встречаемости признаков. Оценку значимости межгрупповых различий и соответствие частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди-Вайнберга проводили при помощи критерия χ^2 . Попарное сравнение частот встречаемости признаков в группах осуществляли при помощи критерия Стьюдента для сравнения частот с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты исследования содержания N-проМНП в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса T-381C гена МНП представлены в табл. 1.

Оказалось, что у здоровых людей, имевших генотип C/C, уровень N-проМНП в крови был достоверно выше (в 1,6 раза) по

нотипов полиморфного локуса T-381C гена МНП в группе больных и контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (табл. 2).

На основании анализа по распределению частот встречаемости аллелей и генотипов гена МНП у больных с ХСН установлены статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых. Так, аллель T (65,8 против 55,2%, p <0,05) и генотип T/T (42,5 против 30,8%, p <0,05) выявляли чаще у пациентов с ХСН по сравнению с контролем, а аллель C и генотип C/C, напротив, встречались достоверно чаще в контрольной группе по сравнению с больными ХСН. Таким образом, аллель T и генотип T/T ассоциируются с развитием ХСН у больных ИБС, а аллель C и генотип C/C проявили себя как протективные факторы.

Установлены достоверные различия тяжести ФК ХСН в зависимости от частоты встречаемости генетических маркеров гена МНП (табл. 3). Частота генотипа T/T в четвертой группе (52,9%) была достоверно выше, чем в первой (38,0%, p <0,05), второй (41,2%, p <0,05) и третьей (41,3%, p <0,05) группах. Частота же генотипа C/C существенно преобладала в первой группе (17,4%) по сравнению с третьей (7,4%, p <0,05) и четвертой (7,4%, p <0,05) группами. Частота аллеля T у боль-

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью и в группе контроля

| Выборка | Аллели | | Генотипы | | |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | T | C | T/T | T/C | C/C |
| Группа контроля (n=211) | 233 (55,2%) | 189 (44,8%) | 65 (30,8%) | 103 (48,8%) | 43 (20,4%) |
| Группа больных (n=412) | 542 (65,8%)* | 282 (34,2%)* | 175 (42,5%)* | 192 (46,6%) | 45 (10,9%)* |

Примечание: *статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля, p <0,05.

Таблица 3

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида в зависимости от функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности

| Генетический маркер | Первая группа (I ФК), n=92 | Вторая группа (II ФК), n=131 | Третья группа (III ФК), n=121 | Четвертая группа (IV ФК), n=68 |
|---------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Генотип T/T | 35 (38,0%)* | 54 (41,2%)* | 50 (41,3%)* | 36 (52,9%) |
| Генотип T/C | 41 (44,6%) | 62 (47,3%) | 62 (51,2%)* | 27 (39,7%) |
| Генотип C/C | 16 (17,4%)*# | 15 (11,5%) | 9 (7,4%) | 5 (7,4%) |
| Аллель T | 111 (60,3%)* | 170 (64,9%) | 162 (66,9%) | 99 (72,8%) |
| Аллель C | 73 (39,7%)* | 92 (35,1%) | 80 (33,1%) | 37 (27,2%) |

Примечание: *статистическая значимость различий по сравнению с четвертой группой (p <0,05); #по сравнению с третьей группой (p <0,05).

сравнению с носителями генотипа T/T. Следовательно, аллель -381C ассоциируется с высокой концентрацией МНП в плазме крови.

Распределение частот встречаемости ге-

ных ИБС с тяжелой ХСН IV ФК достоверно преобладала над таковой у пациентов с I ФК ХСН (72,8 против 60,3, p <0,05), тогда как частота аллеля C была достоверно выше

Таблица 4

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса T-381C гена мозгового натрийуретического пептида в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности

| Генетический маркёр | Группа А (благоприятное течение заболевания), n=258 | Группа Б (неблагоприятное течение заболевания), n=154 |
|---------------------|---|---|
| Генотип Т/Т | 94 (36,4%) | 81 (52,6%)* |
| Генотип Т/С | 128 (49,6%) | 64 (41,6%) |
| Генотип С/С | 36 (14,0%) | 9 (5,8%)* |
| Аллель Т | 316 (61,2%) | 226 (73,4%)* |
| Аллель С | 200 (38,8%) | 82 (26,6%)* |

Примечание: *статистическая значимость различий по сравнению с группой А, $p < 0,05$.

в первой группе по сравнению с четвёртой (39,7 против 27,2%, $p < 0,05$).

Таким образом, аллель Т и генотип Т/Т ассоциированы с тяжестью клинических проявлений ХСН, тогда как аллель С и генотип С/С проявили себя протективными факторами.

При анализе ассоциации полиморфного локуса T-381C гена МНП с характером течения ХСН оказалось, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) аллель Т (73,4 и 61,2% соответственно, $p < 0,05$) и генотип Т/Т (52,6 и 36,4% соответственно, $p < 0,05$) встречались достоверно чаще по сравнению с пациентами с благоприятным течением ХСН (группа А, табл. 4). Аллель С (38,3 и 26,6% соответственно, $p < 0,05$) и генотип С/С (14,0 и 5,8% соответственно, $p < 0,05$), напротив, преобладали в группе А по сравнению с группой Б. Следовательно, аллель Т и генотип Т/Т – генетические факторы неблагоприятного течения ХСН у больных ИБС.

Результаты проведённого исследования убедительно продемонстрировали, что полиморфизм гена МНП у пациентов с ХСН ассоциирован с высоким индивидуальным риском развития и тяжестью клинических проявлений, а также с характером течения ХСН. Так, в нашем исследовании аллель Т и генотип Т/Т полиморфного локуса T-381C гена МНП ассоциировались высоким риском развития, тяжестью и неблагоприятным течением ХСН у больных ИБС. В то же время аллель С и генотип С/С проявили себя как протективные факторы в отношении риска развития, тяжести и характера течения заболевания.

Известно, что сердечные натрийуретические пептиды в виде прогормонов (проМНП и проПНП) содержатся в секреторных гра-

нулах кардиомиоцитов предсердий и желудочков и перед высвобождением в кровяное русло расщепляются на биологически активные С-концевые фрагменты, то есть ПНП и МНП, и неактивные N-концевые фрагменты, то есть NT-проПНП и NT-проМНП. ПНП и МНП, связываясь со специфическими рецепторами, вызывают натрийурез, диурез, вазодилатацию, подавляют синтез ренина, ангиотензина II, альдостерона, оказывают антипролиферативные и антифибротические эффекты, цитопротективное действие, вызывают торможение гипертрофии кардиомиоцитов [4, 9, 11, 14]. Таким образом, натрийуретические гормоны обладают протективным действием в отношении развития сердечной недостаточности. Повышенный риск развития ХСН и неблагоприятное течение заболевания у носителей генотипа Т/Т, возможно, вызваны более низким синтезом МНП при наличии данного генотипа (что подтверждено в нашем исследовании) и, следовательно, более высокой активностью основных патогенетических механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Выраженные различия по частоте встречаемости разработанных нами генетических признаков между группами пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике разработанных критериев ранней диагностики – генетических маркёров предрасположенности пациентов к развитию сердечной недостаточности.

2. Носители генотипа Т/Т полиморфного локуса T-381C гена МНП представляют особую когорту с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии. Именно эти пациенты с ишемической болезнью сердца составляют приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией целевых профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития хронической сердечной недостаточности и преждевременной смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.
2. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Тер. архив. – 2003. – №9. – С. 40–45.

3. Хирманов В. Натрийуретические пептиды: перспективы использования в диагностике и лечении сердечной недостаточности // *Врач.* — 2003. — №7. — С. 37–38.
4. Azzazy H.M., Christenson R.H. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics // *Heart Fail. Rev.* — 2003. — N 8. — P. 315–320.
5. Cambien F., Tiret L. Genetics of cardiovascular diseases // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1714–1724.
6. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 652–668.
7. Furumoto T., Fujii S., Mikami X. et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension // *Coron. Artery. Dis.* — 2006. — Vol. 17, N 1. — P. 45–50.
8. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure // *Eur. Heart. J.* — 2003. — Vol. 24, N 19. — P. 1735–1743.
9. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP // *Eur. J. of Heart Fail.* — 2004. — Vol. 6. — P. 257–260.
10. Jernberg T., James S., Lindahl B. et al. NT-proBNP in unstable coronary artery disease — experiences from the FAST, CUSTO IV and FRISC II trials // *Eur. J. Heart Fail.* — 2004. — Vol. 6. — P. 319–325.
11. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 321–328.
12. Schwartz K. On the pulse of genetic cardiology // *Nat. Genet.* — 1994. — Vol. 8. — P. 110–111.
13. Wang T., Larson M., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 655–663.
14. Woodard G.E., Rosado J.A. Natriuretic peptides in vascular physiology and pathology // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* — 2008. — Vol. 268. — P. 59–93.

УДК 575.174.015.3: 612.017.1: 616.24-002-022.371-036-036.17-036.8

T02

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 G-1082A В РАЗВИТИИ МЕДЛЕННО РАЗРЕШАЮЩЕГОСЯ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Валерий Иванович Совакин¹, Елена Геннадьевна Поморгайло¹, Ольга Николаевна Сабитова^{1*},
Елена Петровна Подгурская²

¹Омская государственная медицинская академия,

²Областная клиническая больница, г. Омск

Реферат

Цель. Комплексная оценка роли клинических и молекулярно-генетических факторов в развитии затяжной пневмонии и обоснование их диагностической значимости.

Методы. Обследованы 95 пациентов с внебольничной пневмонией, из которых у 37 человек было затяжное течение заболевания. У всех пациентов оценивали полиморфизм гена интерлейкина-10 G-1082A методом полимеразной цепной реакции. Для построения модели прогнозирования затяжного течения использовали метод логистической регрессии.

Результаты. Выявлено, что клинические факторы, предрасполагающие к затяжному течению внебольничной пневмонии, — развитие заболевания на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, полимикробная этиология заболевания, преобладание полисегментарных, деструктивных изменений в лёгких и плеврального выпота по рентгенологическим данным. Распределение частот генотипов интерлейкина-10 G-1082A находилось в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2=3,62$, $p=0,057$). Проведение клинко-генетических сопоставлений показало, что больше статистически значимо различались по выраженности клинических симптомов и лабораторных данных в зависимости от полиморфизма гена интерлейкина-10 G-1082A. Пациенты-носители генотипов GA и AA имели менее выраженные клинические проявления и лабораторные сдвиги, более лёгкое течение заболевания, реже встречались осложнения. Среди больных с медленно разрешающейся пневмонией чаще выявлялся генотип GG. Комплексное использование клинко-рентгенологических данных и результатов молекулярно-генетического исследования позволило достоверно прогнозировать затяжное течение пневмонии.

Вывод. Наиболее значимым для прогноза развития медленно разрешающейся пневмонии оказался комплексный подход с учётом клинических и молекулярно-генетических особенностей; полученные данные могут быть использованы для прогнозирования длительности течения внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: затяжная пневмония, прогноз, полиморфизм генов цитокинов, интерлейкин-10.

COMPLEX ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES AND ROLE OF INTERLEUKIN-10 G-1082A GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF SLOWLY RESOLVING CLINICAL COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA V.I. Sovalkin¹, E.G. Pomorgaylo¹, O.N. Sabitova¹, E.P. Podgurskaya². ¹Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia, ²Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia. **Aim.** To perform a complex assessment of clinical, molecular and genetic factors in the development of slowly resolving pneumonia and to assess their diagnostic values. **Methods.** 95 patients with community-acquired pneumonia, of which 37 people had a prolonged clinical course of the disease, were examined. Interleukin-10 G-1082A gene polymorphism was evaluated in all patients by polymerase chain reaction. Logistic regression analysis was used for prognostic model construction. **Results.** Factors predisposing to the slowly resolving pneumonia were: concomitant chronic obstructive pulmonary disease, polymicrobial etiology, multilobar lung involvement, destructive lung lesions and presence of pleural effusion detected by X-Ray. The distribution of interleukin-10 G-1082A genotypes was consistent