

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 Совалкин¹, 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

with Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=3.62$, $p=0.057$). There was a significant difference found in the symptoms and laboratory changes severity associated with interleukin-10 G-1082A gene polymorphism: patients carrying GA and AA genotypes had a milder clinical and laboratory changes and a milder course of the disease with fewer complications. Interleukin-10 -1082 GG genotype prevailed among patients with slowly resolving pneumonia. The complex use of clinical data, X-Ray findings and results of molecular and genetic typing allowed to reliably predict the course of the disease. **Conclusion.** The complex approach considering clinical and genetic features was the most successful for prognosis of slowly resolving pneumonia. The gained data can be used to predict the duration of community-acquired pneumonia course. **Keywords:** slowly resolving pneumonia, prognosis, cytokine genes polymorphism, interleukin-10.

Медленно разрешающаяся (затяжная) внебольничная пневмония (ВП) занимает особое место в современной клинике внутренних болезней, так как в последнее время значительно возросла тенденция к вялому разрешению воспалительного процесса в лёгких [5, 7]. Неправильная трактовка медленно разрешающейся пневмонии у конкретного пациента влечёт за собой необходимость дополнительного обследования для исключения сходных заболеваний и повторных курсов антибактериальной терапии, что способствует не только длительному пребыванию больных в стационаре, но и значительно увеличивает стоимость их лечения [6].

Особый интерес представляет изучение генетической предрасположенности к различной реализации воспалительного ответа [3, 7, 15]. Есть данные об увеличении риска тяжёлой пневмонии и летального исхода при наличии генотипа GG гена интерлейкина-10 (ИЛ-10) -1082 [7, 9, 13, 14]. Однако данных о связи данного полиморфизма гена ИЛ-10 с развитием медленно разрешающегося течения ВП нет. Также отсутствует комплексный подход к прогнозированию затяжного течения ВП с учётом клинических и генетических особенностей.

Цель исследования – комплексная оценка роли клинических и молекулярно-генетических факторов в развитии медленно разрешающейся пневмонии и обоснование их диагностической значимости.

Обследованы 95 пациентов [мужчин 53, женщин 42, средний возраст 50 (33; 59) лет], находившихся на лечении в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Омска в 2008–2010 гг. Для подтверждения диагноза «пневмония» использовали стандартные клинко-рентгенологические и лабораторные критерии [7]. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена этическим комитетом. Из исследования были исключены пациенты с подтверждённым инфицированием вирусом иммунодефицита человека, больные, получавшие терапию иммунодепрессантами, беременные. Мед-

ленный регресс рентгенологических изменений с уменьшением размеров пневмонической инфильтрации менее чем на 50% к исходу 2-й недели и неполным разрешением к исходу 4-й недели от начала заболевания при улучшении клинической картины на фоне проводимой антибактериальной терапии [5, 6, 11] позволил диагностировать медленно разрешающуюся пневмонию (вторая группа, $n=37$). Пациенты с разрешением пневмонической инфильтрации до 4 нед были отнесены в первую группу ($n=58$).

Определение полиморфизма генов ИЛ-10 G-1082A ($n=95$) 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 Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск). Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=3.62$, $p=0.057$).

Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – верхний и нижний квартили. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, χ^2 , расчёт отношения шансов с определением доверительного интервала. За критический уровень значимости принимали $p=0,05$.

При построении моделей прогнозирования затяжного течения ВП использовали метод логистической регрессии с построением ROC-кривых (от англ. Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приёмника) и оценкой предсказательной ценности моделей.

Жалобы и физикальные данные у наблюдаемых больных были типичными для пневмонии. Вместе с тем у 10 (10,5%) пациентов отмечена стёртость клинической симптоматики в виде слабовыраженной лихорадочной реакции или её отсутствия, скудных явлений интоксикации. Во всех группах преобладали мужчины в возрасте 41–60 лет.

Структура сопутствующей патологии

| Заболевания | Первая группа, абс. (%), n=58 | Вторая группа, абс. (%), n=37 | p |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| Хроническая обструктивная болезнь лёгких средней и тяжёлой степени | 21 (36,2) | 24 (68,9) | 0,006 |
| Ишемическая болезнь сердца II-III функционального класса | 16 (27,6) | 12 (32,4) | >0,05 |
| Гипертоническая болезнь | 20 (34,5) | 13 (35,1) | >0,05 |
| Ожирение | 12 (20,7) | 5 (13,5) | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность 2-3-й стадии | 10 (17,2) | 6 (16,2) | >0,05 |
| Онкологические заболевания | 4 (6,9) | 2 (5,4) | >0,05 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 3 (5,2) | 2 (5,4) | >0,05 |
| Хроническая почечная недостаточность | 2 (3,4) | 0 | >0,05 |

Часть пациентов (26,3%) начали лечиться самостоятельно, но в связи с неэффективностью терапии были госпитализированы в стационар. Статистически значимо в группах различалась предшествующая антибактериальная терапия: она была неадекватной (ципрофлоксацин, цефазолин) у 29,7% пациентов второй группы против 8,6% в первой группе ($p=0,007$). Средние сроки от момента появления первых симптомов заболевания до поступления в стационар составили 3 (1; 4) сут и 4 (2; 5) сут в первой и второй группах соответственно ($p >0,05$). Среди пациентов с медленно разрешающимся течением отмечена тенденция к увеличению доли больных, обратившихся к врачу позднее 3 дней от начала заболевания (48,6 против 34,5%, $p >0,05$).

Существенное влияние на течение ВП оказывали сопутствующая бронхолёгочная патология и курение. Хроническая обструктивная болезнь лёгких среднетяжёлого и тяжёлого течения присутствовала у 47,4% пациентов, статистически значимо чаще у больных с медленно разрешающейся пневмонией (68,9 против 36,2% у пациентов с обычным течением, $p=0,006$; табл. 1). Пациенты с индексом курения больше 10 пачко-лет превалировали в группе с длительным течением пневмонии (21,6 против 6,9%, $p=0,035$).

Изменения лабораторных показателей соответствовали тяжести ВП. Значительно различалась в группах скорость оседания эритроцитов (46 мм/ч у пациентов второй группы против 31,5 мм/ч в первой группе, $p=0,002$).

Для оценки тяжести ВП у пациентов и назначения эмпирической антибактериальной терапии использовали рекомендации Российского респираторного общества [7]. Тяжёлая ВП статистически значимо чаще приводила к медленно разрешению заболевания (64,9% у пациентов второй груп-

пы против 27,6% у больных первой группы, $p <0,001$).

Возбудитель ВП выделен у 51,6% обследованных больных. Актуальным возбудителем был *Streptococcus pneumoniae*, обнаруженный в 33,8% случаев. У пациентов с медленно разрешающейся пневмонией ведущая роль принадлежала *Staphylococcus aureus* (11,8 против 5,9%, $p >0,05$), удельный вес грамотрицательной флоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*) статистически значимо не различался (табл. 2), в 82,4% случаев эти бактерии встречались в ассоциации с грамположительным кокками. Также обращал на себя внимание тот факт, что во второй группе ассоциации микроорганизмов обнаруживали у 24,3% пациентов, тогда как при обычном течении заболевания — лишь у 8,6% ($p=0,034$). У 11,6% пациентов в высоких титрах определялась грибковая флора *Candida spp.*, что мы связываем с частым и зачастую нерациональным использованием антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе. Не выявлено различий при анализе клинико-рентгенологических проявлений ВП в зависимости от этиологии заболевания.

При анализе рентгенограмм лёгких обследуемых больных были обнаружены существенные различия степени распространённости инфильтративного процесса. У большинства пациентов первой группы инфильтрация носила сегментарный характер поражения (20,7 против 5,4%, $p=0,045$), а во второй группе больных превалировали мультилобарные (37,8 против 12,1%, $p=0,003$) и двусторонние (21,6 против 10,3%, $p <0,05$) изменения. Наиболее частым осложнением пневмонии был плевральный выпот (27,6% больных первой группы и 51,4% пациентов второй группы, $p=0,019$). Особенностью рентгенологической картины медленно раз-

Этиологическая структура внебольничной пневмонии

| Микроорганизм | Первая группа, | Вторая группа, |
|-------------------------------------|----------------|----------------|
| | абс. (%) | абс. (%) |
| Всего штаммов микроорганизмов | 34 (100) | 34 (100) |
| Грамположительная флора | 23 (67,6) | 17 (50) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 15 (44,1) | 8 (23,5) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 (5,8) | 4 (11,8) |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 5 (14,7) | 5 (14,7) |
| Другие кокки | 2 (5,8) | — |
| Грамотрицательная флора | 7 (20,6) | 10 (29,4) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 (5,9) | 3 (8,9) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 (5,9) | 3 (8,9) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 (5,9) | 4 (11,8) |
| Грибковая флора <i>Candida spp.</i> | 4 (11,8) | 7 (20,6) |

Примечание: статистически значимых различий в группах не отмечено.

решающей ВП явилось статистически значимое увеличение доли пациентов с деструктивными изменениями в лёгких (18,9 против 3,4%, $p=0,012$; рис. 1).

Таким образом, клиническими особенностями медленно разрешающейся ВП были следующие: развитие заболевания на фоне хронической обструктивной болезни лёгких у пожилых больных, курение, полимикробная этиология заболевания, неадекватная антибактериальная терапия в начале заболевания, преобладание полисегментарных, деструктивных изменений в лёгких и плеврального выпота по рентгенологическим данным, тяжёлое течение заболевания.

Определение полиморфизма гена ИЛ-10 G-1082A показало, что больные-носители различных генотипов различались по клиническим, лабораторным и рентгенологи-

ческим проявлениям заболевания (табл. 3).

У пациентов, несущих генотипы GA и AA, реже отмечали высокую лихорадку (28,1 против 48,4%, $p=0,041$) и нарушения гемодинамики (частота сердечных сокращений 96 против 100 в минуту, $p=0,020$) в сравнении с пациентами-носителями генотипа GG. Были обнаружены статистически значимые различия между содержанием натрия и гемоглобина у носителей различных генотипов (140,5 против 142 ммоль/л, $p=0,003$; 114 против 128 г/л, $p=0,004$ соответственно). У больных с генотипами GA и AA в сравнении с пациентами-носителями генотипа GG ВП реже осложнялась развитием плеврального выпота [29,7 против 54,8%, отношение шансов (ОШ) = 0,34 (0,14–0,83), $p=0,018$, $\chi^2=5,61$]. Эти изменения приводили к статистически значимо более ранним срокам нормализации температуры тела и

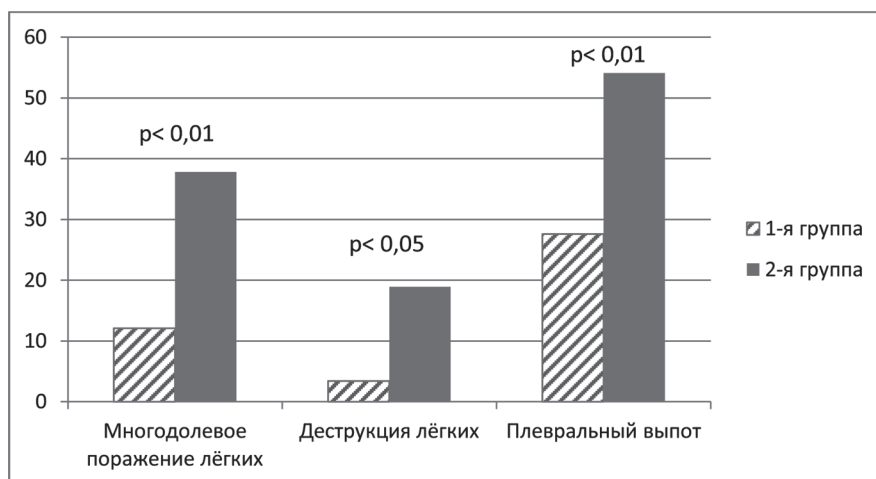


Рис. 1. Рентгенологические признаки у больных внебольничной пневмонией (%).

Клинические и лабораторные параметры больных с внебольничной пневмонией в зависимости от полиморфизма гена ИЛ-10 G-1082A

| Показатели | Генотип GG (n=31) | Генотипы GA+AA (n=65) | p |
|--|--------------------|-----------------------|-------|
| Время до обращения к врачу, дни | 3 (1; 5) | 3 (2; 5) | >0,05 |
| Возраст, годы | 48 (31; 63) | 50 (38; 57) | >0,05 |
| ХОБЛ средней и тяжелой степени, абс. (%) | 14 (45,2) | 31 (48,4) | >0,05 |
| Клиника начала заболевания: | | | |
| - температура тела выше 39 °С, абс. (%) | 15 (48,4) | 18 (28,1) | 0,041 |
| - ЧД более 25 в минуту, абс. (%) | 14 (45,1) | 14 (21,9) | >0,05 |
| - ЧСС, в минуту | 100 (92; 110) | 96 (85; 100) | 0,02 |
| Лабораторные показатели: | | | |
| - гемоглобин, г/л | 114 (100; 127) | 128 (118; 137) | 0,004 |
| - лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 8,8 (6; 11,7) | 8,8 (5,9; 12,4) | >0,05 |
| - СОЭ, мм/ч | 40 (30; 55) | 39 (24; 46) | >0,05 |
| - натрий, ммоль/л | 140,5 (138; 142,5) | 142 (140; 144) | 0,009 |
| Нормализация температуры тела, дни | 9 (6; 15) | 6,5 (4; 11) | 0,03 |
| Разрешение инфильтрации лёгких, дни | 29 (13; 31) | 16 (12; 29) | 0,039 |
| Затяжная ВП, абс. (%) | 18 (58,1) | 19 (29,7) | 0,008 |
| Тяжёлая ВП, абс. (%) | 16 (51,6) | 24 (37,5) | >0,05 |
| Плевральный выпот, абс. (%) | 17 (54,8) | 19 (29,7) | 0,018 |
| Деструкция лёгких, абс. (%) | 2 (6,5) | 7 (10,9) | >0,05 |
| Пневмофиброз, абс. (%) | 20 (64,5) | 27 (42,1) | 0,041 |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВП – внебольничная пневмония.

разрешению инфильтрации лёгочной ткани у пациентов-носителей генотипа GA и AA. В целом у таких больных реже встречалось затяжное течение заболевания [29,7%, а у пациентов с генотипом GG – 58,1%, ОШ=0,30 (0,12–0,73), p=0,008, $\chi^2=7,07$] и развитие пневмофиброза на месте инфильтрации лёгочной ткани – 42,1 против 64,5%, [ОШ=0,39 (0,16–0,95), p=0,036, $\chi^2=4,43$].

При сравнении частот генотипов между пациентами первой и второй групп выявлялось статистически значимое повышение

частоты генотипа GG у больных с медленно разрешающейся пневмонией – 48,6 против 22,4% [ОШ=3,28 (1,34–8,0), p=0,008, $\chi^2=7,07$]. Генотип GA статистически значимо чаще регистрировали у пациентов с обычным течением – 69 против 37,8% [ОШ=0,27 (0,12–0,65), p=0,003, $\chi^2=8,92$]. Различий частот аллелей гена G-1082A ИЛ-10 обнаружено не было (рис. 2).

Таким образом, проведение клинико-генетических сопоставлений показало, что группы больных достоверно различались по

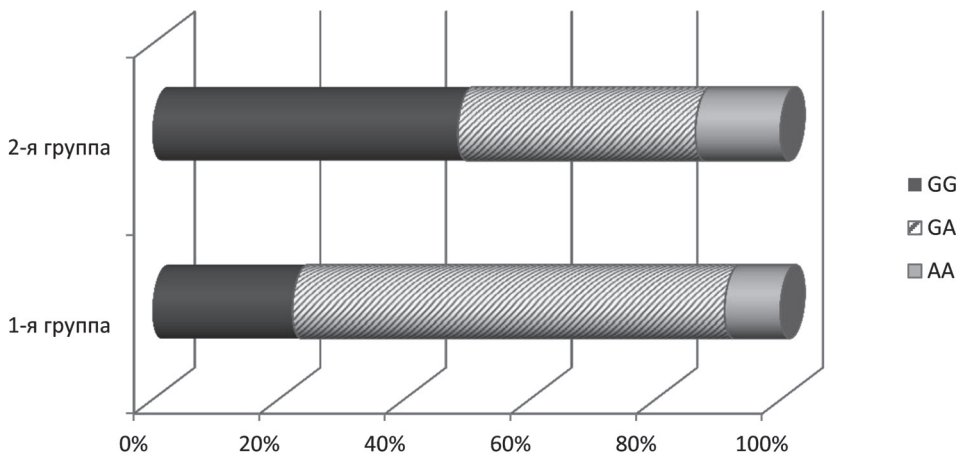


Рис. 2. Распределение генотипов гена G-1082A гена интерлейкина-10 у больных с различным течением внебольничной пневмонии.

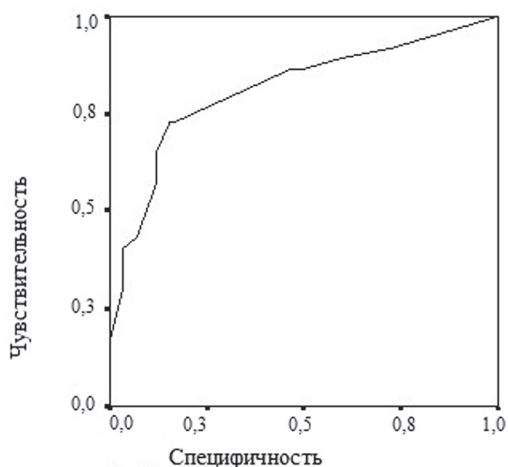


Рис. 3. ROC-кривая для модели прогнозирования риска затяжной пневмонии. Площадь под кривой 0,809.

выраженности клинических симптомов и лабораторных данных в зависимости от носительства отдельных генотипов. Носители мутантных генотипов имели склонность к более лёгкому течению пневмонии. Среди пациентов с медленно разрешением ВП чаще выявлялись генотипы GG гена ИЛ-10 -1082.

Для определения риска развития медленно разрешающейся пневмонии был проведён многофакторный анализ с вычислением формулы логистической регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных. Наиболее значимыми в определении прогноза медленно разрешающейся пневмонии оказались мультилобарность поражения лёгких, хроническая обструктивная болезнь лёгких, наличие осложнений в виде выпота и деструкции, генотип GG гена ИЛ-10 -1082. На основании выбранных переменных построена модель для прогнозирования затяжной пневмонии.

ROC-кривая для модели по прогнозированию медленного разрешения ВП представлена на рис. 3.

Ниже представлена функция логистического распределения для модели.

Вероятность медленного разрешения ВП = $1 - \text{LOGIT}(u)$,

где $\text{LOGIT}(u)$ — функция логистического распределения: $\exp(u) / [\exp(u) + 1]$;

$u = -2,451 + 1,657 \times \text{Мл} + 1,026 \times \text{Осл} + 1,513 \times \text{ХОБЛ} + 1,18 \times \text{ИЛ-10}$;

Мл: 1 — наличие мультилобарного поражения лёгких, 0 — его отсутствие;

Осл: 1 — наличие осложнений в виде

плеврального выпота и деструкции лёгких, 0 — их отсутствие;

ХОБЛ: 1 — наличие хронической обструктивной болезни лёгких, 0 — её отсутствие;

ИЛ-10: 1 — носительство генотипа GG гена ИЛ-10, 2 — носительство генотипов GA или AA гена ИЛ-10 -1082.

Подставив в формулу логистической регрессии значения переменной пациента, мы получили возможность более точного прогнозирования развития медленно разрешающейся пневмонии у данного больного. Точность модели при значениях вероятности 0,5, рассчитанной в соответствии с функцией логистического распределения, составила 76,8% (положительная прогностическая ценность 71,4%, отрицательная прогностическая ценность 80%).

Таким образом, комплексное использование клинико-рентгенологических данных и результатов молекулярно-генетического исследования позволило достоверно прогнозировать медленно разрешающееся течение пневмонии.

Медленно разрешающееся течение ВП отражает несостоятельность механизмов иммунной защиты органов дыхания и ослабление репаративных процессов в лёгочной ткани при воспалении [5, 7]. Факторы риска длительного течения пневмонии включают возраст старше 55 лет, алкоголизм, наличие сопутствующих заболеваний и высоковирулентных возбудителей, тяжёлое течение ВП, многодолевую инфильтрацию, курение [7]. Из клинических наблюдений известно, что реализация воспалительного ответа может различаться по интенсивности и продолжительности: у одних больных он развивается остро, агрессивно и сопровождается высокой лихорадкой, у других имеет затяжной характер [4].

Один из аспектов изучения воспаления — анализ показателей цитокинов, в частности их противовоспалительного пула. При сбалансированном течении они подавляют избыточную системную воспалительную реакцию, препятствуя цитокин-опосредованному повреждению лёгочной ткани [1, 2]. Ранний синтез противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10, приводит к подавлению воспаления и усугубляющему действию микроорганизмов и их токсинов, способствуя неблагоприятному течению инфекционных заболеваний [2]. Ген ИЛ-10 кодируется одним экзоном и расположен на хромосоме 1 (1q32) [12, 15]. Известно не-

сколько полиморфных точек в гене ИЛ-10, включая три мутации в промоторе гена, которые через повышение матричной рибонуклеиновой кислоты оказывают влияние на образование конечного продукта [3, 12, 15]. Наиболее значимо на секрецию ИЛ-10 оказывает действие полиморфизм гена ИЛ-10 G-1082A [10, 15], который определяет более низкий уровень кодируемого цитокина у пациентов-носителей аллеля А. В нашем исследовании пациенты с генотипами GA и AA имели более лёгкое клиническое течение, менее выраженные лабораторные сдвиги, реже возникали осложнения заболевания, в то время как у пациентов-носителей генотипа GG изучаемого полиморфизма чаще регистрировали медленное разрешение ВП.

Нами проведена оценка клинических и молекулярно-генетических признаков длительного течения заболевания. Медленно разрешающаяся пневмония чаще развивалась у пациентов с коинфекцией, на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, курения, неадекватной антибактериальной терапии в начале заболевания, мультилобарного поражения лёгких, тяжёлого и осложнённого течения заболевания. Клинические характеристики стали основными факторами в оценке риска медленно разрешения ВП.

Вместе с тем преимущество генетического исследования состоит в том, что его проводят однократно в течение жизни, и при наличии у пациента известного генотипа ИЛ-10 G-1082A целесообразно его использование в комплексе с другими факторами риска для определения дальнейшей тактики ведения. Предполагается, что выявление связи определённых генотипов с различным течением пневмонии позволит перейти от массовой терапии к индивидуальной [8].

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимым в оценке прогноза медленно разрешения ВП является комплексное исследование клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических факторов.

ВЫВОДЫ

1. Характер патологии, на фоне которой формируется внебольничная пневмония, её возбудители, клинические и рентгенологические особенности — основные факторы, позволяющие прогнозировать развитие мед-

ленно разрешающегося течения заболевания.

2. Течение воспалительного процесса при внебольничной пневмонии ассоциировалось с полиморфизмом гена ИЛ-10 G-1082A, что находило отражение в склонности к более лёгкому течению заболевания у пациентов-носителей генотипов GA и AA ИЛ-10 -1082.

3. В прогнозировании медленного разрешения внебольничной пневмонии наибольшее значение имела комплексная оценка клинических, рентгенологических и генетических особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
2. *Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красникова В.Е.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеан. мед. ж. — 2008. — №3. — С. 24-29.
3. *Пальцев М.А.* Введение в молекулярную диагностику. — М.: Медицина, 2011. — Т. 2. — 503 с.
4. *Симбирцев А.С., Громова А.Ю.* Функциональный полиморфизм регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. — 2005. — №4. — С. 3-10.
5. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // Рос. мед. ж. — 2009. — №5. — С. 361-368.
6. *Синопальников А.И., Зайцев А.А.* «Трудная» пневмония. — М.: Москва, 2010. — 56 с.
7. *Чучалин А.Г.* Респираторная медицина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — 797 с.
8. *Arcaroli J., Feesler M.B., Abraham E.* Genetic polymorphisms and sepsis // Shock. — 2005. — Vol. 24. — P. 300-312.
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. — P. 154-156.
10. *Iyer S.S., Cheng G.* Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease // Crit. Rev. Imm. — 2012. — Vol. 32. — P. 23-63.
11. *Kurtland S.H., Winterbauer R.H.* Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia // Clin. Chest Med. — 1991. — Vol. 12. — P. 18.
12. *Mege J.L., Meghari S., Honstetter A. et al.* The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases // Lancet Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6. — P. 557-569.
13. *Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al.* Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10 -1082 gene promoter polymorphism // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 476-480.
14. *Wattanathum A., Manocha S., Groschaus 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. — P. 1690-1698.
15. *Wunderink R.G., Waterer G.W.* Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections // Infect. Dis. Clin. North Am. — 2004. — Vol. 18. — P. 743-759.