

УДК 616.24-002-039.3:575.174.015.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-160-169>

Генетические факторы риска тяжелого течения пневмонии: систематический обзор

Карнаушкина М.А.¹, Свиридов Ф.С.^{1, 6}, Корчагин В.И.³, Саламайкина С.А.³,
Васильева И.С.⁴, Литвинова М.М.^{2, 4}, Вацик-Городецкая М.В.⁵

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН)
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

³ Центральный научно-исследовательский институт (НИИ) эпидемиологии
Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁵ Городская клиническая больница (ГКБ) им. В.В. Виноградова
Россия, 117292, г. Москва, ул. Вавилова, 61

⁶ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

РЕЗЮМЕ

Представлен систематический обзор публикаций, посвященных поиску генетических маркеров тяжелого течения пневмонии.

Цель исследования: на основании опубликованных данных сформировать перечень генетических маркеров, способствующих тяжелому течению пневмонии.

В ходе исследования выполнен поиск и анализ статей, опубликованных в период с января 2000 г. по апрель 2021 г. В результате проведенного поиска и последующего отбора статей сформирован список из 10 публикаций, в которых продемонстрирована четкая ассоциативная связь определенных генных вариантов с тяжелым и осложненным течением пневмонии, и список генетических маркеров тяжелого течения пневмонии, состоящий из 16 полиморфизмов в 12 генах (*CD86*, *IL6*, *IL10*, *PAIL*, *TNFA*, *HMGB1*, *ATG16L1*, *AGTR1*, *GCLC*, *CAT*, *IFN γ* , *FCGR2A*).

Приведенные генетические маркеры тяжелого и осложненного течения пневмонии отвечают за разнообразные реакции врожденного иммунитета. Отношение шансов при наличии рискового аллеля по соответствующим полиморфным локусам этих генов колеблется от 1,39 до 4,28. Необходимо дальнейшее изучение влияния данных генетических факторов на исходы пневмонии в группах пациентов различных популяций с одновременной оценкой совокупного влияния генетических вариантов и взаимодействия генов между собой.

Ключевые слова: пневмония, гены, полиморфизм, врожденный иммунитет, критерии тяжести, цитокины, секретируемые белки

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Свиридов Ф.С., Корчагин В.И., Саламайкина С.А., Васильева И.С., Литвинова М.М., Ватик-Городецкая М.В. Генетические факторы риска тяжелого течения пневмонии: систематический обзор. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(4):160–169. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-160-169>.

Genetic factors contributing to a severe course of pneumonia: a systematic review

Karnaushkina M.A.¹, Sviridov P.S.^{1,6}, Korchagin V.I.³, Salamaikina S.A.³, Vasilyeva I.S.⁴, Litvinova M.M.^{2,4}, Vatsik-Gorodetskaya M.V.⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center
86, Entuziastov Highway, Moscow, 111123, Russian Federation

³ Central Research Institute of Epidemiology
3A, Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
8–2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

⁵ Vinogradov City Clinical Hospital
61, Vavilova Str., Moscow, 117292, Russian Federation

⁶ Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye Str., Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a systematic review of publications devoted to the study of genetic markers of severe pneumonia.

The aim of the study was to compile a list of genetic markers that contribute to a severe course of pneumonia on the basis of the published data.

In the current study, we searched for and analyzed articles published between January 2000 and April 2021. Following the search for and subsequent selection of articles, a list of 10 publications was compiled, which demonstrated a clear association of certain gene variants with severe and complicated pneumonia. Finally, we made a list of genetic markers of severe pneumonia consisting of 16 polymorphisms in 12 genes (*CD86*, *IL6*, *IL10*, *PAIL*, *TNFA*, *HMGB1*, *ATG16L1*, *AGTR1*, *GCLC*, *CAT*, *IFN γ* , *FCGR2A*).

These genetic markers of severe and complicated pneumonia are responsible for various innate immune responses. The odds ratio for complicated pneumonia with a risk allele in the polymorphisms in the mentioned genes ranges from 1.39 to 4.28. To understand molecular and genetic mechanisms of severe pneumonia, further investigation of the effect of these genetic factors on the outcomes of pneumonia in different groups of patients with a simultaneous assessment of the cumulative effect of genetic variants and genetic interactions is required.

Keywords: pneumonia, genes, polymorphism, innate immunity, severity criteria, cytokines, secreted proteins

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Karnaushkina M.A., Sviridov P.S., Korchagin V.I., Salamaikina S.A., Vasilyeva I.S., Litvinova M.M., Vatsik-Gorodetskaya M.V. Genetic factors contributing to a severe course of pneumonia: a systematic review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(4):160–169. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-160-169>.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония представляет собой острое инфекционное заболевание, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией [1]. В 2019 г. наиболее смертельной группой инфекционных заболеваний были пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей, занявшие четвертую строчку в списке ведущих причин смерти [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время пневмония входит в тройку основных причин смертности в мире, а в структуре смертности от болезней органов дыхания на пневмонию приходится 41,5% [3]. По данным официальной статистики Российской Федерации, заболеваемость внебольничной пневмонией в России за 2019 г. составила 410 на 100 тыс. населения [4].

С этиологической точки зрения, пневмонии являются типичным многофакторным заболеванием, течение и прогноз которого определяются генетическими особенностями человека, факторами окружающей среды и свойствами возбудителя. С целью оптимизации схем лечения и профилактики заболеваний пневмониями в ходе многоцентровых клинических исследований определено большое количество факторов риска развития ее тяжелого течения и осложнений. Однако у значительной доли больных дополнительные факторы риска так и остались невыявленными [5]. В связи с этим проблема выявления достоверных предикторов тяжелого и осложненного течения пневмонии представляет собой актуальную задачу современной медицины.

Учеными неоднократно предпринимались попытки ее решения, включая определение «генов-кандидатов» и их вариантов, ассоциированных с предрасположенностью, характером течения и клиническими исходами пневмоний. В настоящее время опубликовано достаточно большое количество генетических исследований, посвященных данной проблеме. Так, в систематическом обзоре 2019 г. А.Т. Клоек с соавт. проанализировано 1 219 исследований, опубликованных с 2000 по 2018 г. [5]. При проведении мета-анализа авторы установили статистически значимую ассоциацию между аллелями генов *MBL2* и *CD14* и риском развития пневмококковой пневмонии. Вместе с тем в работе отмечено, что представленные в мировой литературе данные о роли генных полиморфизмов пациента в отношении восприимчивости, характера течения и исхода пневмонии демонстрируют противоречивые результаты, что может быть объяснено методологическими недостатками и плохой воспроизводимостью проведенных исследований [5].

В представленной статье мы систематически проанализировали исследования, посвященные влия-

нию генетических факторов на тяжесть течения пневмонии, и обсудили возможные направления дальнейшей работы в этой области.

Цель исследования: на основании опубликованных данных в области изучения генетических аспектов, определяющих особенности течения пневмоний, сформировать перечень генетических маркеров, способствующих ее тяжелому течению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования выполнен поиск и анализ статей в базе медицинских и биологических публикаций PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), опубликованных в период с января 2000 г. по апрель 2021 г. Поисковый запрос содержал слова «pneumonia» и производные, «gene» и производные, «polymorphism» и производные. Для сужения круга поиска были исключены статьи, содержащие слова «children» и «covid» с их вариациями. Таким образом, поисковый алгоритм выглядел так: (“pneumonia”[MeSH Terms] OR “pneumonia”[All Fields] OR “pneumoniae”[All Fields] OR “pneumonias”[All Fields] OR “pneumoniae s”[All Fields]) AND (“genes”[MeSH Terms] OR “genes”[All Fields] OR “gene”[All Fields]) AND (“polymorphic”[All Fields] OR “polymorphics”[All Fields] OR “polymorphism s”[All Fields] OR “polymorphism, genetic”[MeSH Terms] OR (“polymorphism”[All Fields] AND “genetic”[All Fields]) OR “genetic polymorphism”[All Fields] OR “polymorphism”[All Fields] OR “polymorphisms”[All Fields])) NOT (“child”[MeSH Terms] OR “child”[All Fields] OR “children”[All Fields] OR “child s”[All Fields] OR “children s”[All Fields] OR “childrens”[All Fields] OR “childs”[All Fields])) NOT (“sars cov 2”[MeSH Terms] OR “sars cov 2”[All Fields] OR “covid”[All Fields] OR “covid 19”[MeSH Terms] OR “covid 19”[All Fields])) AND (2000:2021[pdat]). При применении представленного алгоритма поиска первоначально обнаружено 795 статей. В последующем из 795 статей была исключена 761 публикация, которая полностью соответствовала цели настоящего исследования (статьи были посвящены генетическим особенностям микроорганизмов, вызывающих бронхолегочные заболевания, либо исследовалась вероятность возникновения заболевания, но не его течение) и список сократился до 34 статей.

После тщательного анализа содержания публикаций из полученного списка были дополнительно исключены статьи, в которых либо имелось указание на обследование неподходящих групп больных, либо не имелось необходимых для достижения цели настоящего исследования данных. В частности, ис-

ключались статьи с исследованием лиц младше 18 лет и публикации, в которых анализировалась ассоциация генетических маркеров не с тяжестью течения пневмонии, а с предрасположенностью к развитию пневмонии как таковой. В том числе из списка отсеивались работы, в которых ассоциация генного полиморфизма с тяжелым течением оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$).

Таким образом, на последнем этапе анализа данных литературы по поднимаемому вопросу из 34 статей было исключено 24 публикации. В результате проведенного поиска был сформирован список из 10 публикаций, в которых продемонстрирована четкая ассоциативная связь определенных генных вариантов с тяжелым и осложненным течением пневмонии (рис.).

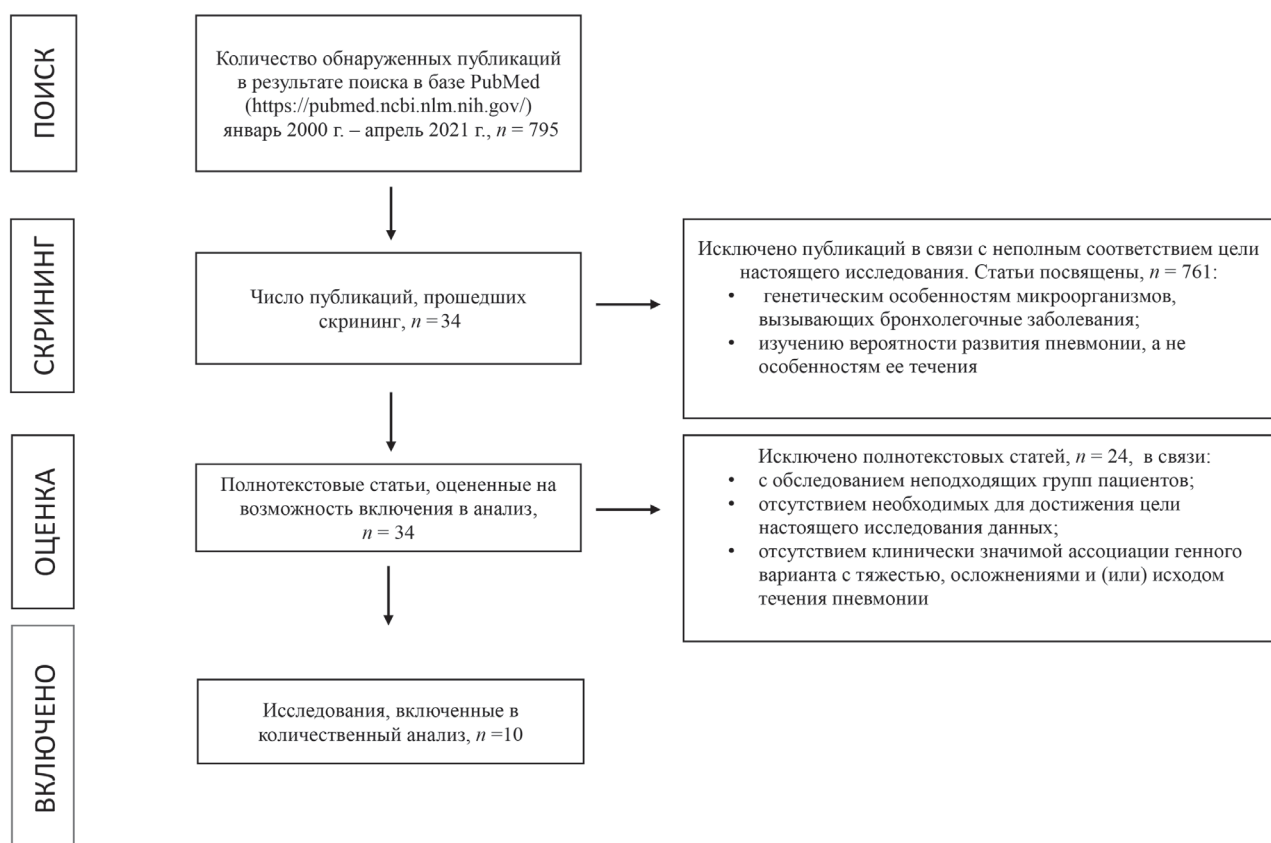


Рисунок. Схематическое изображение отбора литературных источников, посвященных выявлению генетических маркеров, ассоциированных с тяжелым течением пневмонии в соответствии с рекомендациями PRISMA

Вклады различных полиморфизмов в развитие болезни определяли с помощью традиционного для таких исследований показателя – отношения шансов (odds ratio, OR). Полученные результаты трактовали следующим образом: OR = 1 – отсутствие корреляционной связи между полиморфизмом гена и клиничко-лабораторными особенностями течения пневмонии; OR > 1 – повышенный риск тяжелого течения пневмонии; OR < 1 – протективный маркер в отношении развития осложнений пневмонии. Статистически значимыми считали ассоциации с уровнем значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для анализа результатов выявленных генетических ассоциаций была также проведена работа с генетическими базами данных и геномными

браузерами dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>), SNPedia (<https://www.snpedia.com/>), OMIM (<https://www.omim.org/>), что позволило уточнить частотные характеристики генных полиморфизмов и определить их биологическую роль в процессах, ответственных за реакции врожденного иммунитета. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике тяжелой пневмонии у взрослых, для определения тяжести целесообразно использовать критерии IDSA/ATS, в которых описаны два «больших» и девять «малых» критериев (табл. 1) [6]. Наличие у пациента одного «большого» и трех «малых» критериев свидетельствует о тяжелом течении пневмонии [7].

Таблица 1

Критерии IDSA/ATS, связанные с тяжестью пневмонии	
«Большие» критерии	Выраженная дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ
	Септический шок с необходимостью введения вазопрессоров
«Малые» критерии	ЧДД ≥ 30 в минуту
	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
	Мультилобарная инфильтрация
	Нарушение сознания
	Уремия (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл)
	Лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9/\text{л}$)
	Тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$)
	Гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$)
	Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание. IDSA – Американское общество инфекционистов; ATS – Американское торакальное общество; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЧДД – частота дыхания; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – парциальное давление кислорода в артериальной крови/фракция кислорода во вдыхаемом воздухе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как было указано выше, в результате проведенного систематического анализа мировой литературы нами сформирован список генетических маркеров тяжелого течения пневмонии, состоящий из 16 полиморфизмов в 12 генах (табл. 2).

Приведенные генетические маркеры тяжелого и осложненного течения пневмонии отвечают за разнообразные реакции врожденного иммунитета. В целом отобранные гены могут быть сгруппированы по функциональному принципу: внеклеточные цитозольные опсонизирующие белки (провоспалительные цитокины) (*IFNG*, *IL6*, *IL10*, *TNF α*), секретируемые белки (гены системы комплемента и Fc-рецепторы иммуноглобулинов) (*FCGR2A*) и гены, кодирующие синтез иных белков (*CAT*, *GCLC*, *AGTRI*, *PAII*(*SERPINE1*)).

Из табл. 1 видно, что OR при наличии рискового аллеля по представленным полиморфным локусам колеблется от 1,39 до 4,28.

Таблица 2

Генетические факторы, ассоциированные с риском тяжелого и осложненного течения пневмонии				
Ген	Полиморфизм	OR для аллеля и (или) генотипа (осложнение пневмонии)	Особенность исследуемой выборки	Источник (PubMed ID), особенности популяции
<i>CD86</i>	rs17281995 G/C	Аллель С – 1,75 (95% CI; 1,04–2,95). Генотип GC – 1,85 (95% CI; 1,07–3,20) (сепсис)	Китайская популяция, 192 пациента с пневмонией и сепсисом и 201 здоровый	25129060 [8]
	rs2332096 T/G	Аллель G – 1,65 (95% CI; 1,21–2,24). Генотип GG – 2,75 (95% CI; 1,46–5,16) (сепсис)	Китайская популяция, 186 пациента с пневмонией и сепсисом и 196 здоровых	25912130 [9]
<i>IL6</i>	rs1800795 G/C	Аллель С – 2,83 (95% CI; 2,1–3,78). Генотип CC – 4,45 (95% CI; 2,69–5,37) (сепсис)	Китайская популяция, 188 пациента с пневмонией и сепсисом, 162 с пневмонией и 200 здоровых	27388228 [10]
	rs1800795 G/C	Аллель С – 2,42 (95% CI; 1,08–5,45) (септический шок)	Китайская популяция. Группа из 277 больных была разделена на две подгруппы в зависимости от тяжести сепсиса и исхода	26025100 [11]
<i>IL10</i>	rs1800896 A/G	Аллель А – 2,08 (95% CI; 1,15–2,80) (сепсис)	Китайская популяция, 188 пациента с пневмонией и сепсисом, 162 с пневмонией и 200 здоровых	27388228 [10]
<i>PAII</i> (<i>SERPINE1</i>)	rs1799768 4G/5G и 4G/4G	Генотипы 4G/5G и 4G/4G – 2,74 (95% CI; 1,34–5,60) (синдром полиорганной недостаточности), 2,57 (95% CI; 1,18–5,62) (септический шок)	208 пациентов европеоидной расы с пневмонией и сепсисом. Пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия полиорганной дисфункции, септического шока или смерти	20429897 [12]
<i>TNFα</i>	rs1800629 G/A	Аллель А – 4,28 (95% CI; 2,24–8,18) (септический шок)	Китайская популяция. Группа из 277 больных была разделена на две подгруппы в зависимости от тяжести сепсиса и исхода	26025100 [11]
<i>HMGB1</i>	rs1412125 T/C	Генотип TC – 1,74 (95% CI; 1,025–2,958) (тяжелое течение). Генотип CC – 4,73 (95% CI; 2,24–10,08) (тяжелое течение)	Китайская популяция, 328 больных внебольничной пневмонией (в зависимости от тяжести состояния больные были разделены на тяжелую (125) и нетяжелую внебольничную пневмонию (203)) и 317 здоровых	30562142 [13]
	rs2249825 C/G	Генотип CG – 1,75 (95% CI; 1,02–3,01) (тяжелое течение). Генотип GG – 3,87 (95% CI; 1,58–9,58) (тяжелое течение)		

Ген	Полиморфизм	OR для аллеля и (или) генотипа (осложнение пневмонии)	Особенность исследуемой выборки	Источник (PubMed ID), особенности популяции
<i>ATG16L1</i>	rs2241880 G/A	Аллель А – 2,4 (95% CI; 1,06–5,60) (септический шок и отказ минимум одного органа у пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией)	Популяция Греции, 155 пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией	24791954 [14]
<i>AGTRI</i>	rs5186 A/C	Аллель С – 1,86 (95% CI; 1,31–2,64) (осложнения пневмонии)	Популяция России, 350 пациентов с ИВЛ ассоциированной пневмонией, 432 контроль	24068433 [15]
<i>GCLC</i>	rs17883901 C/T	Аллель Т – 1,90 (95% CI; 1,15–3,15) (осложнения пневмонии)		
<i>CAT</i>	rs17880664 T/A	Генотип AA – 1,85 (95% CI; 1,06–3,25) (осложнения пневмонии)		
<i>IFNγ</i>	rs2069705 T/C	Аллель Т – 1,39 (95% CI; 1,03–1,89) (сепсис). Генотип ТТ – 1,22 (95% CI; 0,58–2,57) ТС + ТТ – 1,84 (95% CI; 1,24–2,73) (сепсис)	Популяция Китая, 196 пациентов с сепсисом и пневмонией, 213 здоровых	24475220 [16]
	rs2430561 A/T	Аллель А – 1,49 (95% CI; 1,05–2,12) (сепсис). Генотип AA – 1,70 (95% CI; 0,61–2,12) ТА + AA – 1,68 (95% CI; 1,11–2,54)		
<i>FCGR2A</i>	rs1801274 T/C	Аллель С – 1,57 (95% CI; 1,00–2,45) Генотип CC – 2,55 (95% CI; 1,30–5,00) (пациенты сепсисом)	Нидерланды, 200 пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией и сепсисом, 313 здоровых	19494086 [17]

Примечание. SNV – однонуклеотидный вариант; OR – отношение шансов; 95% CI – 95%-й доверительный интервал.

Здесь нам бы хотелось привести более подробную информацию по обнаруженным в мировой литературе генетическим ассоциациям. Ген *CD86* локализован на длинном плече хромосомы 3 (*3q13.33*) и кодирует мембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на антиген-представляющих клетках. Белок CD86 действует как костимулирующий сигнал для активации и выживания Т-лимфоцитов [18, 19]. В исследовании Н. Song и соавт. (2015), где изучали 192 больных с пневмония-индуцированным сепсисом, показано, что частота генного варианта rs17281995 G/C значительно выше, чем у лиц в контрольной группе. OR для аллеля С и генотипа GC – 1,75 и 1,85 соответственно. В работе С. Wang и соавт. (2015), где исследовали 186 пациентов с пневмония-индуцированным сепсисом, была выявлена корреляция между генным вариантом rs2332096 T/G и тяжелым течением заболевания. OR для аллеля G и генотипа GG 1,65 и 2,75 соответственно [8, 9].

Ген *IL6* локализован на коротком плече хромосомы 7 (*7p15.3*) и кодирует интерлейкин 6. IL6 является провоспалительным цитокином – одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Он стимулирует синтез белков острой фазы, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, лейкоцитопоз, участвует в развитии оксидативного стресса.

Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными и кератиноцитами кожи после их активации патоген-связанными молекулами, опосредованной толл-подобными рецепторами [10]. В исследовании Z.-R. Мао и соавт. (2017), где обследовали 188 больных с пневмония-индуцированным сепсисом и 162 пациента с пневмонией, показано, что вариант rs1800795 G/C увеличивает риск развития сепсиса. OR для аллеля С – 2,83, для генотипа CC – 4,45. В работе В. Feng и соавт., где обследовали 277 пациентов с пневмония-индуцированным сепсисом, выявлена корреляция между генным вариантом rs1800795 G/C и развитием септического шока. OR для аллеля С – 2,42 [11].

Ген *IL10* локализован на длинном плече хромосомы 1 (*1q32.1*) и кодирует интерлейкин 10 (IL-10). IL-10 обладает множественными плейотропными воздействиями на иммунорегуляцию и воспаление. Он снижает экспрессию цитокинов Th1, антигенов МНС класса II и костимулирующих молекул на макрофагах. Увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител. Блокирует активность NF-κB и регулирует сигнальный путь JAK-STAT [20]. В исследовании Z.-R. Мао и соавт. (2017), где обследовали 188 больных с пневмония-индуцированным сепсисом и 162 пациента с пневмонией,

показано, что вариант rs1800896 A/G приводит к повышению риска тяжелого течения пневмонии. OR для аллеля A – 1,58 [10].

Ген *PAII* (*SERPINE1*) локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q22.1) и кодирует ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, принимающий участие в процессе фибринолиза. Полиморфизмы этого гена обычно рассматривают в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [21]. В работе K. Madách K и соавт., где было обследовано 208 пациентов с пневмония-индуцированным сепсисом, описывается взаимосвязь между генотипами 4G/5G и 5G/5G гена *PAII* (*SERPINE1*) и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и септического шока. OR для этих двух генотипов – 2,74 (СПОН) и 2,57 (септический шок) [12].

Ген *TNFα* (*TNF*) локализован на длинном плече хромосомы 7 (6p21.33) и кодирует фактор некроза опухоли альфа (TNFα). Это внеклеточный белок, представляющий собой многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. TNFα влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-8, интерферона гамма, активирует лейкоциты, один из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов [22]. В статье B. Feng и соавт., где исследовали 277 пациентов с пневмония-индуцированным сепсисом, выявлена корреляция между генным вариантом rs1800629 G/A и развитием септического шока. OR для аллеля A – 4,28 [11].

Ген *HMGB1* локализован на длинном плече хромосомы 13 (13q12.3) и кодирует белок HMGB1 (амфотерин), который секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор. Кроме этого, будучи ядерным белком, HMGB1 может высвобождаться при некрозе клеток и тканей. После высвобождения из клеток белок может связываться с рецептором врожденного иммунитета TLR4, что приводит к секреции цитокинов макрофагами и последующей воспалительной реакции. Из-за высокой токсичности при высвобождении из клеток при значительном повреждении тканей белок HMGB1 рассматривается как одна из возможных терапевтических мишеней при сепсисе [23]. В исследовании W. Song и соавт., где исследовали 328 больных с пневмонией, выявлена взаимосвязь между генными вариантами rs1412125 T/C, rs2249825 C/G и тяжестью пневмонии. При генотипе TC OR = 1,740, генотипе TT OR = 4,728 (rs1412125 T/C). При генотипе CG OR = 1,754, генотипе GG OR = 3,869 (rs2249825 C/G) [13].

Ген *ATG16L1* локализован на длинном плече хромосомы 2 (2q37.1) и ответствен за синтез внутриклеточного белка, участвующего в процессе аутофагии, взаимодействуя с другими белками этого комплекса [24]. В работе A. Savva и соавт., где исследовали 200 больных с сепсисом из-за ИВЛ-ассоциированной пневмонии (ИЛА-АП), показано, что вариант rs2241880 G/A влияет на тяжесть ИВЛ-АП. OR для аллеля A – 2,4 [14].

Ген *AGTR1* локализован на длинном плече хромосомы 3 (3q24) и кодирует выработку рецептора ангиотензина 1В типа, который опосредует основные кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II [25]. В исследовании L. Salnikova и соавт., где исследовали 350 (славяне, в том числе русские) больных с пневмонией, найдена взаимосвязь между вариантом rs5186 A/C и осложнениями пневмонии, а также с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН). Риск осложненного течения пневмонии при наличии аллеля С довольно высокий, отношение OR составляет 1,862 [15].

Ген *GCLC* локализован на коротком плече хромосомы 6 (6p12.1) и кодирует тяжелую субъединицу белка глутамат-цистеин лигазы, который участвует в синтезе глутатиона из L-цистеина и L-глутамата [26]. В исследовании L. Salnikova и соавт., где исследовали 350 (славяне, в том числе русские) больных с пневмонией, найдена взаимосвязь между вариантом rs17883901 C/T и осложнениями пневмонии, а также с развитием ОДН. Риск осложненного течения пневмонии выражен для аллеля Т – OR = 3,36 (развитие осложнений) и OR = 1,33 (ОДН) [15].

Ген *CAT* локализован на коротком плече хромосомы 11 (11p13) и кодирует каталазу – фермент, участвующий в клеточном дыхании, а также катализирующий разложение пероксида водорода на воду и молекулярный кислород [27]. В исследовании L. Salnikova и соавт. (2013), где исследовали 350 (славяне, в том числе русские) больных с пневмонией, найдена взаимосвязь между вариантом rs17880664 T/A и осложнениями пневмонии. OR для генотипа AA – 1,85 [15].

Ген *IFNG* локализован на длинном плече хромосомы 12 (12q15) и кодирует растворимый цитокин, являющийся членом класса интерферонов II типа. Он секретируется клетками как адаптивного, так и приобретенного иммунитета. В активной форме этот белок связывается с рецептором интерферона гамма и активирует клеточный ответ на вирусную или бактериальную инфекцию [28]. В исследовании D. Wang и соавт. (2014), где приняли участие 196 больных пневмония-индуцированным сепсисом, показано, что генные варианты rs2069705 T/C и rs2430561

A/T связаны с развитием сепсиса у больных с пневмонией. Для единичной нуклеотидной замены rs2069705 T/C, OR генотипа TC – 1,99, генотипа TT – 1,22, TC+TT – 1,84, OR для аллеля T – 1,39. Для единичной нуклеотидной замены rs2430561 A/T, OR генотипа TA – 1,68, генотипа AA – 1,70, TA+AA – 1,68, аллеля A – 1,49 [16].

Ген *FCGR2A* локализован на длинном плече хромосомы 1 (1q23.3) и кодирует рецептор II-A области Fc иммуноглобулина с низкой аффинностью (он же CD32A) и участвует в активации клеточного ответа [29]. В работе Н. Endeman и соавт. (2009), в которой обследовали 201 пациента с пневмониями и пневмония-индуцированным сепсисом, выявлена корреляция между вариантом rs1801274 T/C и развитием тяжелого сепсиса. OR генотипа CC – 2,55 [17].

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проанализированных нами исследований, тяжесть течения пневмонии и ее исход ассоциированы с развитием осложнений и формированием системной воспалительной реакции [8–17]. С прогностической точки зрения исхода пневмонии наиболее значимыми осложнениями являются синдром системной воспалительной реакции, острый респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности, а также плеврит, эмпиема и деструктивная пневмония [30].

Исходя из приведенных выше результатов систематического обзора по представленной проблеме в настоящее время доказана связь по меньшей мере 12 генов и полиморфизмов в них с тяжелым течением пневмонии. В основном это гены, отвечающие за различные реакции врожденного иммунитета.

Однако несмотря на строго проведенный отбор генов, генетические варианты которых ассоциированы с риском тяжелого течения пневмонии, обращает на себя внимание, что в числе отобранных оказались гены, отвечающие за синтез многофункциональных, часто неспецифических факторов, таких как белки, регулирующие сосудистый гомеостаз (гены *PAII* и *AGTRI*). Это значительно понижает уровень достоверности интерпретации роли данных полиморфизмов как предикторов клинических особенностей течения пневмоний и требует дальнейшего более углубленного изучения обозначенной проблемы.

Кроме того, каждый из представленных генных вариантов не оказывает действие изолированно, а вносит свой вклад в риск развития заболевания в контексте общей совокупности генетической конституции пациента. Несколько лет назад рядом исследователей была выдвинута гипотеза, что большее значение для оценки прогноза и характера течения

пневмонии имеет сочетание двух и более рискованных аллелей генов-кандидатов. Так, в исследовании J.N. Siebert и соавт. (2018) продемонстрировано, что комбинированные нуклеотидные полиморфизмы в *TLR1* или *TLR6* и *TIRAP* ассоциированы с уменьшением высвобождения IL-6 и предрасполагают к развитию пневмонии [31].

В связи с этим особое внимание должно быть уделено изучению взаимодействия генетических факторов между собой и исследованию роли сочетания полиморфизмов генов рецепторов и опсонизирующих белков, участвующих в реакциях врожденного иммунитета. Поэтому предпочтительными являются такие подходы в определении наличия генетических ассоциаций, которые включают в себя множество генетических маркеров.

В настоящем обзоре мы сознательно не поднимаем тему генетических особенностей человека, способствующих преимущественному развитию инфекционного процесса, ассоциированного с инфицированием определенными видами микроорганизмов. Это отдельная большая область для изучения. В настоящий момент описано более 100 микроорганизмов, которые при определенных условиях могут явиться возбудителями пневмонии. В большинстве случаев это *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии (*K. pneumoniae* и *E. coli*) и *S. aureus* [30].

Вопрос влияния генетических факторов на течение пневмонии в зависимости от вызвавшего ее возбудителя требует отдельного детального разбора и анализа имеющихся данных мировой литературы и результатов осуществленных работ по этой проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного анализа опубликованных данных с 2000 по 2021 г. идентифицировано 16 полиморфизмов в 12 генах человека, способных влиять на тяжесть течения пневмонии. Отношение шансов тяжелого течения пневмонии при наличии рискованных аллелей составляет 1,4–4,3. Необходимо дальнейшее изучение влияния данных генетических факторов на исходы пневмонии в группах пациентов различных популяций с одновременной оценкой совокупного влияния генетических вариантов и взаимодействия генов между собой. С этой целью возникает необходимость разработки молекулярно-биологических систем детекции интересующих генетических маркеров.

Кроме того, для лучшего понимания структуры генетической предрасположенности к тяжелому течению пневмонии в России необходимо провести анализ частот аллелей искомым полиморфизмов в

отечественных популяциях. Чтобы улучшить наше понимание значимости генетических полиморфизмов в развитии респираторных заболеваний, следующим шагом должно стать исследование их молекулярных эффектов в сочетании с широкомасштабными клиническими исследованиями пациентов с пневмониями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013;2(3):91–123.
2. WHO statistics on mortality and disability worldwide: URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 11.02.2022).
3. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. *Практическая пульмонология*. 2018;3:8–13.
4. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н. и др. Общественное здравоохранение в России. 2019. М.: Росстат, 2019:170.
5. Kloek A.T., Brouwer M.C., Van de Beek D. Host genetic variability and pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 2019;12(1):130. DOI: 10.1186/s12920-019-0572-x.
6. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200(7):e45–e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
7. Rachina S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Bobylev A.A., Batishcheva G.A., Gordeeva S.A. et al. Severity assessment of community-acquired pneumonia in real clinical practice in a multi-profile hospital in Russia. *Pulmonologiya [Pulmonology]*. 2016;26(5):521–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-521-528.
8. Song H., Tang L., Xu M., Li H., Xu S., Li G. et al. CD86 polymorphism affects pneumonia-induced sepsis by decreasing gene expression in monocytes. *Inflammation*. 2015;38(2):879–885. DOI: 10.1007/s10753-014-9997-8.
9. Wang C., Gui Q., Zhang K. Functional polymorphisms in CD86 gene are associated with susceptibility to pneumonia-induced sepsis. *APMIS*. 2015;123(5):433–438. DOI: 10.1111/apm.12364.
10. Mao Z.R., Zhang S.L., Feng B. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6 -174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis. *Biomarkers*. 2017;22(2):106–112. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1210677.
11. Feng B., Mao Z.R., Pang K., Zhang S.L., Li L. Association of tumor necrosis factor α -308G/A and interleukin-6 -174G/C gene polymorphism with pneumonia-induced sepsis. *J. Crit. Care*. 2015;30(5):920–923. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.04.123.
12. Madách K., Aladzsity I., Szilágyi A., Fust F., Gál J., Péntes I. et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2010;14(2):R79. DOI: 10.1186/cc8992.
13. Song W., Tan H., Wang S., Zhang Y., Ding Y. Association of High Mobility Group Box Protein B1 Gene Polymorphisms with Pneumonia Susceptibility and Severity. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2019;23(1):3–11. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0174.
14. Savva A., Plantinga T.S., Kotanidou A., Farcas M., Baziaka F., Raftogiannis M. et al. Association of autophagy-related 16-like 1 (ATG16L1) gene polymorphism with sepsis severity in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014;33(9):1609–1614. DOI: 10.1007/s10096-014-2118-7.
15. Salnikova L.E., Smelaya T.V., Golubev A.M., Rubanovich A.V., Moroz V.V. CYP1A1, GCLC, AGT, AGTR1 gene-gene interactions in community-acquired pneumonia pulmonary complications. *Mol. Biol. Rep.* 2013;40(11):6163–6176. DOI: 10.1007/s11033-013-2727-8.
16. Wang D., Zhong X., Huang D., Chen R., Bai G., Li Q. et al. Functional polymorphisms of interferon-gamma affect pneumonia-induced sepsis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87049. DOI: 10.1371/journal.pone.0087049.
17. Endeman H., Cornips M.C.A., Grutters J.C., Van den Bosch J., Ruven H.J.T., Van Velzen-Blad H. et al. The Fc γ receptor IIA-R/R131 genotype is associated with severe sepsis in community-acquired pneumonia. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009;16(7):1087–1090. DOI: 10.1128/CI.00037-09.
18. Van Coillie S., Wiernicki B., Xu J. Molecular and cellular functions of CTLA-4. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1248:7–32. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_2.
19. Rose-John S. The Soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;102(4):591–598. DOI: 10.1002/cpt.782.
20. Feng H., Feng J., Zhang Z., Xu Q., Hu M., Wu Y. et al. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signaling pathway. *Cell Biochem. Funct.* 2020;38(4):480–489. DOI: 10.1002/cbf.3481.
21. Jacobs A., Schutte A.E., Ricci C., Pieters M. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and the 4G/5G polymorphism are prospectively associated with blood pressure and hypertension status. *J. Hypertens.* 2019;37(12):2361–2370. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002204.
22. Holbrook J., Lara-Reyna S., Jarosz-Griffiths H., McDermott M. Tumour necrosis factor signaling in health and disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000. DOI: 10.12688/f1000research.17023.1.
23. Andersson U., Yang H., Harris H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2018;22(3):263–277. DOI: 10.1080/14728222.2018.1439924.
24. Gammoh N. The multifaceted functions of ATG16L1 in autophagy and related processes. *J. Cell Sci.* 2020;133(20):jcs249227. DOI: 10.1242/jcs.249227.
25. Carlus S.J., Carlus F.H., Al-Harbi M.K., Al-Mazroea A.H., Al-Harbi K.M., Abdallah A.M. The Polymorphism at the microRNA-155 binding site in the AGTR1 gene is not signifi-

- cantly associated with rheumatic heart disease in Saudi Arabia Population. *Microna*. 2020; 9(4):266–270. DOI: 10.2174/2211536609666200108093657.
26. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830(5):3143–3153. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
 27. Bašić J., Vojinović J., Jevtović-Stoimenov T., Despotović M., Cvetković T., Lazarević D. et al. The association of CAT-262C/T polymorphism with catalase activity and treatment response in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2019;39(3):551–559. DOI: 10.1007/s00296-019-04246-3.
 28. Wu S., Wang Y., Zhang M., Wang M., He J.Q. Genetic variants in IFNG and IFNGR1 and tuberculosis susceptibility. *Cytokine*. 2019;123:e154775. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154775.
 29. Anania J.C., Chenoweth A.M., Wines B.D., Hogarth P.M. The Human FcγRII (CD32) family of leukocyte FcR in health and disease. *Front. Immunol.* 2019;10:e464. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00464.
 30. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии Российского пульмонологического общества (дата обращения: 11.02.2022).
 31. Siebert J.N., Hamann L., Verole C.M., Gameiro C., Grillet S., Siegrist C.A. et al. Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor protein 180l single-nucleotide polymorphism is associated with susceptibility to recurrent pneumococcal lower respiratory tract infections in children. *Front. Immunol.* 2018;9:e1780. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01780.

Вклад авторов

Карнаушкина М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Литвинова М.М. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, статистическая обработка результатов и подготовка текста. Корчагин В.И., Саламайкина С.А., Васильева И.С., Свиридов Ф.С., Вацик-Городецкая М.В. – поиск и анализ литературы, обработка результатов исследования.

Информация об авторах

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН, г. Москва, kar3745@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Свиридов Филипп Спартакович – науч. сотрудник, лаборатория мутагенеза, Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова; лаборант-исследователь, научный центр интегративной и трансляционной медицины медицинского института, РУДН, г. Москва, philipp.sviridov96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3767-9339>

Корчагин Виталий Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, группа по разработке новых методов выявления генетических полиморфизмов, Центральный НИИ эпидемиологии, г. Москва, vity_korchagin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Саламайкина Светлана Андреевна – мл. науч. сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии, г. Москва.

Васильева Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, Сеченовский Университет, г. Москва, emmans@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2654-1561>

Литвинова Мария Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики, Сеченовский Университет; клинический генетик, МКНЦ им. Логина, г. Москва, mariya.litvinova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1863-3768>

Вацик-Городецкая Мария Васильевна – канд. мед. наук, зам. гл. врача по анестезиологии-реаниматологии, ГКБ им. В.В. Виноградова, г. Москва, m.vatsyk@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6874-8213>

(✉) **Васильева Ирина Сергеевна**, emmans@rambler.ru

Поступила в редакцию 24.03.2022;
одобрена после рецензирования 16.05.2022;
принята к публикации 09.06.2022