

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Метельский С.М., Рудой А.С.

*Военно-медицинский институт в УО «Белорусский государственный
медицинский университет»*

Минск, Беларусь

Metelskiysm@yandex.ru

Удельный вес внутриклеточных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы составляет до 27%. Установлена причинно-следственная связь «атипичной» этиологии внебольничной пневмонии с избыточной активацией молекулы TGF- β 1, являющейся одной из ключевых стимуляторов фиброза.

Ключевые слова: *внебольничная пневмония; возбудитель, военнослужащие; трансформирующий фактор роста- β 1; галектин-3; белки экстрацеллюлярного матрикса.*

ETIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA, SEROLOGIC MARKERS OF FIBROSIS AND INFLAMMATION IN MILITARY PERSONNEL

Metelskiy S.M., Rudoy A.S.

Military Medical Institute in the Belarusian State Medical University

Minsk, Belarus

The proportion of intracellular pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia in conscript soldiers is up to 27%. Established causal link "atypical" etiology of community-acquired pneumonia with excessive activation of TGF- β 1 molecule, which is one of the key stimulants fibrosis.

Key words: *community-acquired pneumonia; pathogen; military personnel; transforming growth factor beta 1; galectin-3; extracellular matrix proteins.*

Актуальность. Внебольничная пневмония относится к числу наиболее распространенных острых заболеваний, представляя группу различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [2].

Заболеваемость внебольничными пневмониями в Вооруженных Силах в силу ряда обстоятельств регулярно превышает уровень заболеваемости среди гражданского населения. Среди военнослужащих, проходящих службу по призыву, в отдельные годы заболеваемость может достигать 70% [3]. Таким образом, актуальность проблемы определяется высоким уровнем заболеваемости, значительными трудовыми потерями, финансовыми расходами на диагностику, лечение и реабилитацию при пневмонии [1, 2].

Изменение этиологической структуры пневмоний и иммунологического фона населения приводит к тому, что ранее имевшие место клинические, рентгенологические и лабораторные проявления заболевания все чаще теряют

свои классические проявления, приобретая нетипичное течение с более широким разнообразием клинических проявлений [4].

В последнее время в научных исследованиях активно изучаются новые биологические маркеры воспаления и фиброза. К ним относятся трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), человеческий галектин-3 (GAL-3), белки экстрацеллюлярного матрикса (например, протеин 1 экстрацеллюлярного матрикса – ЕСМ-1) и ряд других биологически активных молекул, роль и значение которых в клинической практике до конца не определены [4, 5].

Цель. Установить этиологию внебольничных пневмоний и ее зависимость от серологических уровней новых биомаркеров воспаления и фиброза у военнослужащих.

Задачи: установить особенности этиологии, клинического течения и исходов внебольничных пневмоний; уточнить серологические уровни биологических маркеров фиброза и активности воспаления (TGF- $\beta 1$, GAL-3, протеин-1 экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ-1)) и взаимосвязь их с этиологией пневмонии.

Материалы и методы. Обследовано 184 молодых мужчины из организованных воинских коллективов, военнослужащих срочной службы, проходивших стационарное лечение по поводу рентгенологически верифицированной внебольничной пневмонии нетяжелого течения. Средний возраст пациентов – $20,3 \pm 0,1$ лет. Срок госпитализации от начала заболевания составил $3,7 \pm 0,2$ суток.

Этиологическая диагностика пневмоний осуществлялась с использованием бактериологических и серологических методик. Исследование мокроты с идентификацией бактериального возбудителя проводилось автоматическим методом на анализаторе Vitek 2 compact (BioMerieux, Франция). «Атипичные» возбудители выявлялись по обнаружению специфических антител класса IgM и IgG к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в сыворотках крови методом иммуноферментного анализа – ИФА (Вектор БЕСТ, Россия).

Первичный забор сыворотки крови для выявления этиологии пневмонии производился на $6,1 \pm 0,3$ сутки от начала заболевания, т.е. в среднем на 2-е сутки от даты госпитализации пациента. Материал до момента исследования хранился в морозильной камере в замороженном состоянии при -40°C . В 83 случаях из 184 (45,1%) произведен повторный забор сыворотки крови для серологического исследования, что повысило уровень этиологической диагностики пневмонии. Повторный забор сыворотки крови у обследованных пациентов производился на $15,5 \pm 0,4$ сутки от начала заболевания.

Уровни галектина-3 (GAL-3) и протеина-1 экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ-1) определяли в сыворотке венозной крови у 87 пациентов методом ИФА с использованием наборов реактивов, соответственно, Human Galectin-3 ELISA Kit и Human ECM1 (Extracellular Matrix Protein 1) ELISA Kit (Elabscience, Китай).

Уровень трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) определен в сыворотке венозной крови 74 пациентов методом ИФА с использованием набора реактивов фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия).

По результатам этиологической диагностики пневмоний и определения уровней серологических маркеров сформированы группы пациентов с бактериальной и «атипичной» пневмониями.

В качестве контроля по уровню GAL-3 использована группа из 30 здоровых курсантов военно-медицинского факультета мужского пола в возрасте $21,5 \pm 0,3$ лет, проходивших обучение на базе 432 ГВКМЦ.

Результаты. Из 184 пациентов в 50 случаях (27,2%) в сыворотке крови выявлено повышение уровней специфических антител класса IgM к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, относящихся к ранним маркерам острой фазы воспалительного ответа на инфекцию. При этом высокий уровень IgM к *M. pneumoniae* определен в 48 случаях (26,1%), к *S. pneumoniae* – в 8 случаях (4,3%), в шести случаях выявлена коинфекция *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* (3,3%).

Повышенные уровни IgG ожидаемо отмечалось у большего количества пациентов, что можно связать с ранее перенесенной инфекцией или бессимптомным носительством. Повышенный уровень IgG к *M. pneumoniae* выявлен в 37,0% (68/184), к *S. pneumoniae* – в 7,6% (14/184).

Рентгенологическое разрешение инфильтрации по всей группе обследованных происходило на $15,6 \pm 0,6$ сутки от начала лечения. Имелись некоторые различия в сроках рентгенологического разрешения пневмоний между группами «атипичных» и бактериальных пневмоний. В первой группе инфильтрация в легких разрешалась на $14,9 \pm 1,1$ сутки, во второй – на $15,8 \pm 0,8$ сутки ($p > 0,05$).

В контрольной группе здоровых курсантов уровень GAL-3 составил $1,0 \pm 0,2$ нг/мл. В группе из 87 пациентов с пневмониями, которым был осуществлен анализ сыворотки крови на уровни биомаркеров, концентрация GAL-3 составила $2,6 \pm 0,2$ нг/мл. При этом среди бактериальных пневмоний ($n=64$) она оказалась $2,8 \pm 0,3$ нг/мл, а при «атипичной» этиологии воспалительного процесса ($n=23$) – $1,9 \pm 0,4$ нг/мл ($p > 0,05$).

У пациентов в группе внебольничных пневмоний, вызванных «атипичными» возбудителями уровень сывороточного GAL-3 был ниже, чем при бактериальных пневмониях, что подтверждалось отрицательной умеренной взаимосвязью ($\tau = -0,30$, $p = 0,05$).

В группе из 74 пациентов с пневмониями, которым был осуществлен анализ сыворотки крови на уровень TGF- $\beta 1$, концентрация биомаркера составила $82,1 \pm 2,6$ нг/ммоль. При этом среди бактериальных пневмоний ($n=56$) она оказалась $78,2 \pm 2,8$ нг/ммоль, а при «атипичной» этиологии воспалительного процесса ($n=18$) – $94,4 \pm 5,5$ нг/ммоль ($p < 0,05$).

У пациентов в группе внебольничных пневмоний, вызванных «атипичными» возбудителями, установлена более высокая концентрация сывороточного TGF- $\beta 1$, что подтверждалось положительной умеренной взаимосвязью ($\tau = 0,41$, $p = 0,05$), тогда как уровень сывороточного GAL-3 был значительно ниже ($\tau = -0,30$, $p = 0,05$). Изучение сывороточного уровня ЕСМ-1 не

показало какой-либо значимой взаимосвязи с изучаемыми этиологическими факторами ($p > 0,05$).

Были отмечены определенные различия в локализации пневмоний в зависимости от этиологии. Хламидийные и микоплазменные пневмонии характеризовались более частым поражением средней доли правого легкого (22,0% Vs 13,4%), в то время как при бактериальных пневмониях – преимущественно нижних сегментов обоих легких (62,4% Vs 39,1%).

Выводы:

Удельный вклад “атипичных” возбудителей в этиологию внебольничных пневмоний у военнослужащих, проходящих службу по призыву, достигает 27%.

Установлена взаимосвязь трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ – ключевого стимулятора фиброза, с «атипичной» этиологией внебольничной пневмонии, тогда как уровень галектина 3, напротив, имел обратную корреляцию, что в совокупности может косвенно свидетельствовать о недостаточности сосудисто-мезенхимальной реакции организма (воспаления) на такие флоготенные повреждающие факторы, как *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Список литературы

1. Бова, А.А. Пневмонии у военнослужащих: особенности течения и фармакоэкономические аспекты / А.А. Бова, С.М. Метельский, Д.М. Лагун // Медицинские новости. – 2001. – № 8. – С. 65-68.
2. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих: Методические указания / Ю.В. Овчинников, А.А. Зайцев, А.И. Синопальников и др. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – 61 с.
3. Метельский, С.М. Уровень галектина крови при внебольничных пневмониях у военнослужащих / С.М. Метельский, А.С. Рудой // Актуальные вопросы военной медицины: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию военно-медицинского факультета в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» / под ред. В.Я. Хрыщановича, В.Г. Богдана. – Минск: БГМУ, 2020. – С. 85-87.
4. Рудой, А.С. Распространенность пневмоний, вызванных *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, у военнослужащих срочной службы. / А.С. Рудой, С.М. Метельский, А.А. Бова [и др.] // Военная медицина. – 2019. – №2. – С. 14-18.
5. Sciacchitano, S. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z / Salvatore Sciacchitano, Luca Lavra, Alessandra Morgante [et al.] // Int J Mol Sci. 2018 Feb; 19(2): 379. Published online 2018 Jan 26. doi: 10.3390/ijms19020379.