

## Зависимость течения гнойно-деструктивных заболеваний легких от генетического полиморфизма *OLR1*, кодирующего рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1

Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, А. В. Ильичёв, В. М. Писарев\*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского  
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

**Для цитирования:** Д. Л. Фетлам, А. Г. Чумаченко, А. В. Ильичёв, В. М. Писарев. Зависимость течения гнойно-деструктивных заболеваний легких от генетического полиморфизма *OLR1*, кодирующего рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 14–25. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2617> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: Владимир Митрофанович Писарев, [vpisarev@fnkcr.ru](mailto:vpisarev@fnkcr.ru); [vpisarev@gmail.com](mailto:vpisarev@gmail.com)

### Резюме

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) развиваются зачастую как осложнения внебольничной пневмонии, в патогенезе которых участвуют клетки иммунной системы. Предотвращение развития жизнеугрожающих осложнений ГДЗЛ требует разработки высокоинформативных биомаркеров. Ранее мы показали, что количественная вариабельность клеток иммунитета может явиться прогностическим биомаркером при ГДЗЛ. Предположили, что варианты генов рецепторов, выявляемых на поверхности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, мигрирующих в ткани легких при инфекционном воспалении, также могут быть предикторами неблагоприятного течения ГДЗЛ. Одним из таких генов-кандидатов является ген *OLR1*, кодирующий рецепторы LOX-1, связывающие окисленные липопротеины низкой плотности OxLDL на поверхности иммунных клеток.

**Цель исследования.** Определить вклад однонуклеотидного полиморфизма гена *OLR1* в течение ГДЗЛ и количественную изменчивость клеточных показателей иммунитета у пациентов с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии.

**Материалы и методы.** В исследование включили пациентов ГКБ г. Москвы ( $n=216$ ) с ГДЗЛ после перенесенной внебольничной пневмонии в возрасте 18–87 лет. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений, сравнение которых проводили с помощью четырехпольных таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ).

**Результаты.** Наиболее частым осложнением внебольничной пневмонии являлись ГДЗЛ. У пациентов с ГДЗЛ и минорным аллелем G *OLR1* rs11053646, кодирующим вариант молекулы LOX-1 167N, течение заболевания реже осложнялось свищом ( $p=0,0015$ ; ТМФ; ОШ=3,55, 95% ДИ: 1,55–8,13; ОР=2,37, 95% ДИ: 1,24–4,50;  $n=216$ ). Однако, в значимость данной ассоциации вносил коррекции перенесенный ранее COVID-19, документально верифицированный имеющимися сведениями в истории болезни о результатах ПЦР. Для пациентов, переболевших COVID-19, данная ассоциация сохранялась ( $p=0,0058$ ; ТМФ; ОШ=7,27, 95% ДИ: 1,54–34,3; ОР=4,28, 95% ДИ: 1,31–16,23;  $n=81$ ), тогда как в группе пациентов, не переболевших COVID-19, эта связь не была статистически значима ( $p=0,1065$ , ТМФ,  $n=135$ ). Наличие минорного аллеля G *OLR1* rs11053646 «защищало» от более тяжелого течения ГДЗЛ только пациентов, перенесших COVID-19. В ограниченной группе пациентов свищевое осложнение было ассоциировано с концентрацией OxLDL более 100 нг/мл в плазме, с маргинальной значимостью ( $p=0,045$ ;  $n=19$ ).

**Заключение.** Наличие мажорного генотипа *OLR1* rs11053646 CC являются неблагоприятным маркером течения эмпиемы плевры для пациентов, перенесших COVID-19. Наличие альтернативного аллеля G *OLR1* rs11053646 в генотипе пациентов определяло благоприятное течение ГДЗЛ.

**Ключевые слова:** гнойно-деструктивные заболевания легких; генетический полиморфизм *OLR1*; рецептор LOX-1; окисленные липопротеины низкой плотности OxLDL; внебольничная пневмония; COVID-19; абсцесс легкого; гангрена легкого; эмпиема плевры

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Polymorphism of *OLR1* Gene Encoding Oxidized LDL Receptor LOX-1 Modifies the Course of Necrotizing Pulmonary Infection

Dmitry L. Fetlam, Anastasia G. Chumachenko, Alexander V. Ilyichev, Vladimir M. Pisarev\*

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Ministry of Education and Science of Russia,  
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

### Summary

Necrotizing pulmonary infections (NPI) emerge as severe complications of community-acquired pneumonia (CAP), and immune system cells are involved in their pathogenesis. Highly informative biomarkers are

required to determine high-risk patients to prevent life-threatening complications of NPI. Previously, we have shown that variations in immune cell numbers can be employed as prognostic biomarkers in NPI. We proposed that genetic variants encoding receptors detected on the surface of neutrophils, monocytes, and macrophages migrating to lung tissues during inflammation may predict the unfavorable course of NPI. One of these candidate genes could be the *OLR1* gene, which encodes LOX-1 receptors that bind oxidized low-density lipoproteins oxLDL on the surface of immune and other cells.

**The aim of the study.** To find out the *OLR1* gene single nucleotide polymorphism contribution to the clinical course of NPIs (pleural empyema) and variability in the number of immune cells in patients with post-CAP NPI.

**Materials and methods.** The study included patients of the Moscow City Hospital (aged 18–87 years,  $n=216$ ) with NPIs developed after CAP. Categorical data were described by indicating absolute values, which were compared using four-field contingency tables and the  $\chi^2$  test with Yates' correction for sample continuity and Fisher's exact test (FET).

**Results.** NPIs were the most common complication of CAP. In patients with NPI and the minor allele G *OLR1* rs11053646, which encodes the LOX-1 167N variant, the course of the disease was less likely to be complicated by a fistula ( $p=0.0015$ ; exact Fisher test (EFT); OR=3.55, 95% CI: 1.55–8.13; RR=2.37, 95% CI: 1.24–4.50;  $n=216$ ). However, the significance of this association was influenced by previous COVID-19 documented in patient's medical history based on PCR test results. For patients who had been infected with COVID-19, this association persisted ( $p=0.0058$ ; EFT; OR=7.27, 95% CI: 1.54–34.3; RR=4.28, 95% CI: 1.31–16.23;  $n=81$ ), whereas in patients with no PCR test confirmed COVID-19, this association was not statistically significant ( $p=0.1065$ , EFT,  $n=135$ ). Thus, only post-COVID-19 carriers of the minor allele G *OLR1* rs11053646 were protected from a severe course of NPIs complicated with fistula development. A study in a limited subgroup of patients showed a trend for a fistula development to associate with increased OxLDL plasma concentration of more than 100 ng/ml ( $p=0.045$ ;  $n=19$ ).

**Conclusion.** Post-COVID-19 carriers of major *OLR1* rs11053646 CC genotype exhibit increased risk for the unfavorable course of NPI (pleural empyema) complicated with fistula. The presence of alternative G allele of *OLR1* rs11053646 in patient genotype associates with favorable course of NPIs.

**Keywords:** necrotizing pulmonary infections; *OLR1* genetic polymorphism; LOX-1 receptor; oxidized low-density lipoproteins; OxLDL; community-acquired pneumonia; COVID-19; lung abscess; lung gangrene; pleural empyema

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Информация об авторах/Information about the authors:

Дмитрий Леонидович Фетлам/Dmitry L. Fetlam: <https://orcid.org/0000-0002-5477-4920>

Анастасия Геннадьевна Чумаченко/Anastasia G. Chumachenko: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2849>

Александр Владимирович Ильичёв/Alexander V. Ilyichev: <https://orcid.org/0000-0003-4675-0766>

Владимир Митрофанович Писарев/Vladimir M. Pisarev: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9846>

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Гнойно-деструктивные заболевания легких (ГДЗЛ) представляют собой тяжелые патологические процессы, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и последующей деструкцией легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей [1]. В последнее время сформировалась тенденция к увеличению заболеваемости ГДЗЛ. Летальность, несмотря на совершенствование методов лечения, остается высокой и составляет от 5–30%, достигая 70% при гангрене легкого [2, 3]. До 15% подобных пациентов, обращающихся за медицинской помощью, нуждаются в поддержке жизненно важных функций организма [4]. При этом значительную роль в состоянии пациента играют возраст, нутритивный статус, сопутствующие заболевания, состояние систем иммунитета, своевременность таргетной, антибиотико- и поддерживающей терапии [5].

Одним из наиболее частых гнойно-деструктивных заболеваний легких является эмпиема плевры (ЭП), проявляющаяся как скопление гноя или жидкости в плевральной полости с биологическими признаками инфицирования, с вовлечением в воспалительный процесс парие-

тальной и висцеральной плевры, со вторичной компрессией легочной ткани. Около 60% случаев ЭП связаны с первичным легочным процессом как исходом внебольничной пневмонии. Параневмонический выпот и гнойно-деструктивные процессы, осложняющие течение внебольничной пневмонии, являются основными причинами формирования ЭП. У одних пациентов ЭП без развития свища является исходом параневмонического выпота, у других — формируется свищ, что ухудшает течение болезни и прогноз [1, 6].

Раннее прогнозирование осложненного течения ГДЗЛ и его исхода сдерживается отсутствием надежных и высокоинформативных биомаркеров, патогенетически значимых для развития данного патологического процесса, ассоциируемого с иммунными нарушениями. Клетки иммунной системы широко представлены в дыхательных путях, их миграция и накопление в легких существенно зависит от экспрессии рецепторов и хемокинеза. К распространенным рецепторам, выявляемым на поверхности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, относятся рецепторы LOX-1 [7], представляющие собой рецепторы мусорщики класса E. Их проявленность на клеточной поверхности повышается при активации

экспрессии гена рецептора OLR1 в ответ на провоспалительные или проатерогенные факторы [8]. Лигандами рецептора являются молекулы окисленных липопротеинов низкой плотности OxLDL. Представляющие собой рецептор-мусорщик класса E, проявленность которого на клеточной поверхности повышается при активации экспрессии гена рецептора OLR1 в ответ на провоспалительные или проатерогенные факторы [8]. Продукты гена — молекулы LOX-1 участвуют в патогенезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и ишемии/реперфузии [7, 9–11]. Имеются данные о накоплении LOX-1 в легких пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и у мышей с пневмонией [12]. Вклад LOX-1 в контроль воспалительных реакций широк: от стимуляции активности клеток врожденного иммунитета [13] до активации супрессорных клеток миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) [14, 15].

В настоящее время известно, что трансляция гена *ORL1* приводит к экспрессии широкого спектра изоформ белков, состав и количественная представленность которых зависит от альтернативного сплайсинга и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [16].

Альтернативный сплайсинг *ORL1* приводит к появлению трех варианта мРНК LOX-1: транскрипта 1 (*ORL1* NM 002543), транскрипта 2 (*ORL1D4* NM 001172632) и транскрипта 3 (*LOXIN* NM 001172633) [16]. Вариант 1 транскрипта содержит все 6 экзонов и приводит к транскрипции полноразмерного LOX-1 с полной активностью связывания OxLDL. В транскрипте 2 отсутствует экзон 4, поэтому кодируемый белок более короткий [17]. В варианте 3 транскрипта, отсутствие 5 экзона в результате сплайсинга приводит к образованию белка — *LOXIN*, в котором отсутствуют две трети лектиноподобного домена LOX-1, области, важной для связывания OxLDL. Последняя изоформа играет защитную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с повышенной экспрессией LOX-1 [16].

Другим источником количественного и структурного разнообразия продуктов гена *OLR1* является однонуклеотидный полиморфизм. Мутантные варианты гена *OLR1* ассоциированы с риском острого инфаркта миокарда [18], атеросклероза сонных артерий [19, 20], ишемического инсульта [21, 22], атеросклеротического поражения бедренной и подколенной артерий [23], гипертензии [24], сосудистых осложнений при сахарном диабете [11].

Наиболее изучены ассоциативные связи различных полиморфных вариантов гена *OLR1* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9, 17, 18]. Одна из трансверсий, с.501 G>C (rs11053646) в экзоне 4, приводит к аминокис-

лотной замене лизина на аспарагин в положении 167 (р.K167N). Обнаружено, что наличие такого аллеля *OLR1* rs11053646 изменяет связывание и утилизацию OxLDL, что повышает риск острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гипертензии у его носителей [21, 25–27].

Значение полиморфизма *OLR1* при заболеваниях легких, в том числе при ГДЗЛ, не изучалось, хотя патогенетическая связь ГДЗЛ с воспалением, клетками иммунной системы свидетельствует в пользу вероятности такой связи [28]. Поскольку поиск молекулярных предикторов течения и исхода жизнеугрожающих состояний легких продолжает оставаться перспективной задачей медицины критических состояний [29–30], целью исследования явилось определение возможного вклада однонуклеотидного полиморфизма гена *OLR1* в течение ГДЗЛ и количественную изменчивость клеточных показателей врожденного и приобретенного иммунитета у пациентов после перенесенной внебольничной пневмонии.

## Материал и методы

**Характеристика исследования.** Выполнили проспективное наблюдательное исследование на базе Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР). Сбор материала проводили в ГКБ им. И. В. Давыдовского ДЗМ в период с июля 2022 г. по август 2023 г. в отделениях торакальной хирургии, пульмонологии, реанимации и интенсивной терапии, отделении анестезиологии и реанимации.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № 2/22/1 от 26.07.2022 г.).

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие свищевой осложнения. Вторичной конечной точкой — увеличение количества иммунных клеток.

**Характеристика исследуемой популяции.** Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие ВП или ГДЗЛ (абсцесс легкого без секвестрации, абсцесс легкого с секвестрацией, гангрена легкого, эмпиема плевры без свища/без фистулы, эмпиема плевры со свищом/с фистулой) — у пациента, перенесшего в предыдущие 30 дней внебольничную бактериальную инфекцию;

- возраст от 18 лет;

- наличие письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании;

- способность пациента к адекватному длительному сотрудничеству в процессе клинического исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ пациента и/или его законных представителей от дальнейшего наблюдения;

- выявление у пациента онкологического заболевания, туберкулеза.

По нашим предварительным данным летальность при ГДЗЛ составила в среднем около 16%; с учетом этого рассчитали размер выборки [28]. По формуле для расчета размера выборки:

$$n = (t^2 \times P \times Q) / \Delta^2,$$

где  $t$  — критическое значения критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 составляет 1,96);  $\Delta$  — предельно допустимая ошибка (5%);  $P$  — доля случаев, в которых встречается изучаемый признак (84%);  $Q$  — доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (16%);  $n$  — составило 206. Для получения значимых статистических различий рассчитанный размер выборки увеличили на 5% до 216 пациентов.

В исследование включили 216 пациентов с ГДЗЛ, развившимися в результате перенесенной в предыдущие 30 дней ВП. В когорту ГДЗЛ вошли пациенты двух групп: ГДЗЛ, как исход парапневмонического выпота без свищевого осложнения (ГДЗЛБС,  $n=127$ ) и ГДЗЛ со свищевым осложнением (ГДЗЛС,  $n=89$ ), как исход абсцесса легкого без секвестрации, абсцесса легкого с секвестрацией и гангрены легкого. Диагноз «ГДЗЛ» выставлялся на основании КТ при поступлении в стационар.

Заключение о перенесенной пациентом инфекции SARS-CoV-2 основывалось на документированных результатах ПЦР-диагностики, независимо от перенесенной даты. Лечение COVID-19 осуществлялось ранее на основе «временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19» по мере их обновления.

Отбор пациентов с ГДЗЛ в исследование представили на рис. 1.

При поступлении в стационар пациентов оценили (табл. 1) по демографическим данным, шкалам оценки коморбидности: CCI (Charlson Comorbidity Index, индекс коморбидности Charlson) [31] и CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, рейтинговая шкала кумулятивной заболеваемости) [32], по наличию СД, а также по шкалам SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, последовательное определение органной недостаточности), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, оценка тяжести состояния). Оценку выраженности плевральной инфекции проводили с помощью



Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Примечание. ГДЗЛ — гнойно-деструктивные заболевания легких.

специализированной шкалы RAPID (Renal, Age, fluid Purulence, Infection source, Dietary — с учетом показателей функционирования почек (мочевина), возраста, гноя в жидкостях, источника инфекции, содержания альбумина — как фактора, связанного с питанием) [33]. Данная шкала имеет значение для стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЭП.

У мужчин частота развития эмпиемы со свищем оказалась выше, чем у женщин ( $p=0,0235$ ; ТМФ; ОШ = 2,09, 95% ДИ: 1,12–3,9; ОР = 1,586; 95% ДИ: 1,047–2,4039). Различий в зависимости от возраста ( $p=0,394$ ), наличия СД ( $p=1$ ), оценок по шкалам Charlson ( $p=0,694$ ), CIRS ( $p=0,292$ ), SOFA ( $p=0,483$ ), APACHE II ( $p=0,173$ ) и RAPID ( $p=0,218$ ) не выявили.

При дальнейшем анализе пациентов с ГДЗЛ разделили на две подгруппы: переболевших COVID-19 ( $n=81$ ) и не болевших COVID-19 ( $n=135$ ).

Таблица 1. Демографические показатели, заболеваемость и коморбидность пациентов с ГДЗЛ.

Показатели	Значения показателей в когортах				
	Все пациенты	Со свищом	Без свища	Переболевшие COVID-19	Не переболевшие COVID-19
Возраст, лет, M (IQR)	54 (40,7–66)	54 (40–63)	56 (41–66)	52 (40–64)	56 (41–67)
Мужчины, n (%)	151 (70)	70 (79)	81 (64)	57 (70)	94 (70)
Женщины, n (%)	65 (30)	19 (21)	46 (36)	24 (30)	41 (30)
Значение индекса коморбидности CCI, баллы, M (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–3)	2 (1–4)
Оценка коморбидности по шкале CIRS, баллы, M (IQR)	10 (7–13)	10 (8–13)	10 (7–13)	10 (7–13)	10 (7–13)
СД, n (%)	33 (15)	14 (16)	19 (15)	8 (10)	25 (19)
Оценка по шкале SOFA при поступлении, баллы, M (IQR)	2 (2–2)	2 (2–3)	2 (2–2)	2 (2–2)	2 (2–2)
Оценка по шкале APACHE II при поступлении, баллы, M (IQR)	5 (3–8)	5 (3–8)	5 (3–7)	5 (3–8)	5 (3–8)
Оценка плевральной инфекции по шкале RAPID, баллы, M (IQR)	2 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)

В контрольную группу условно-здоровых доноров включили 155 человек без ВИЧ и вирусных гепатитов.

В группу пациентов с внебольничной пневмонией включили 101 пациента. Средний возраст, *Me* (IQR), составил 66 (47–81) лет, оценка по шкале SOFA в день госпитализации, *Me* (IQR) — 2 (1–4) баллов, оценка по шкале CIRS *Me* (IQR) — 11 (6–16) баллов. Женщины составили 49, 5% когорты.

#### Лабораторные и инструментальные методы исследования.

##### а) Клинико-лабораторные параметры:

- Общий анализ крови:
  - кратность проведения: 1-, 3-, 5-, 7-е последние сут госпитализации;
  - пробирки: EDTA K3E/2.7 ml;
  - прибор: ADVIA 2120i.
- Генетически полиморфные маркеры:
  - кратность проведения: 1-е сут госпитализации;

— ДНК для генотипирования выделяли из цельной крови в объеме 200 мкл с помощью наборов Diatom DNA Prep 200, согласно прилагаемой инструкции.

Аллельные варианты *OLR1* rs11053646 определяли с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции с последующим электрофоретическим разделением и идентификацией окрашенных продуктов в геле. С помощью программы Primer — BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) были подобраны и синтезированы в ООО «Евроген» следующие праймеры:

*OLR1* 1for 5`TACAAGCCTGTCCGTCCTCA-3`  
*OLR1* 2for 5`-GACAAGCACTCTCTTGGCTC-3`  
*OLR1* 2rev 5`-GGCTCATTTAACTGGGAAAAC-3`  
*OLR1* 1rev 5`-ATGCACGTGAGAGAACTAAGG-3`

Количество окисленных липопротеинов низкой плотности (OxLDL) в плазме крови определяли посредством иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA Oxidized Low Density Lipoprotein (Cloud clone Corp, КНР). Медианное содержание OxLDL в плазме пациентов составило, *M*с (IQR) — 88 (80–95) нг/мл.

##### б) Инструментальные методы исследования:

- КТ органов грудной клетки:
  - кратность проведения: 1-е сут госпитализации;
  - аппарат: компьютерный томограф Siemens SOMATOM Perspective 64, Германия.

Диагноз «ВП» выставляли в первые 48 ч после госпитализации пациентов на основании компьютерной томографии (КТ), диагноз «ГДЗЛ» — на основании КТ при поступлении в стационар.

**Протокол ведения пациентов.** В течение 2 ч после поступления пациента в стационар выполняли дренирование плевральной полости по Бюлау. После установки дренажа дифференцировали эмпиему плевры без свища (ЭПБС, ГДЗЛБС) и эмпиему плевры со свищом (ЭПС, ГДЗЛС). Наличие сброса воздуха по дренажу свидетельствовало об ЭПС. В торакальном отделении или ОРИТ пациентам проводили инфузионно-корри-

гирующую терапию, антибиотикотерапию согласно стратегии контроля антимикробной терапии, профилактики ТЭО (антикоагулянтная терапия + эластическая компрессия вен нижних конечностей), стресс-язв, адекватное обезбоживание, симптоматическую терапию, респираторную поддержку при необходимости. Лабораторная диагностика: общий анализ крови, биохимия крови, коагулограмма, КЩС. В дальнейшем тактику определяли по эффективности начальной терапии — через 48–72 ч после ее начала. При наличии показаний решали вопрос о проведении видеоторакоскопической санации (ВТС) плевральной полости, проводили оценку эффективности антибиотикотерапии (через 72 ч после ее начала). ВТС проводили под общей анестезией с раздельной интубацией бронхов двухпросветной трубкой. Однолегочная вентиляция была необходима для полного коллабирования легкого и создания свободного пространства, что позволяло провести тщательное и полное обследование грудной полости.

У пациентов с ЭПС при сохранении сброса воздуха по дренажу принимали решение о временной окклюзии бронхов (установка бронхоблокатора) с целью закрытия бронхоплеврального свища. В дальнейшем удаляли бронхоблокатор и оценивали сброс воздуха по дренажу.

При отсутствии сброса гнойного отделяемого и воздуха по дренажу оценивали степень расправления легочной ткани, т. е. отсутствие пневмоторакса, после пережатия дренажа с помощью рентгенографии ОГК. При нормализации клинических, лабораторных показателей и пневматизации легочной ткани дренаж удаляли, пациента выписывали из клиники.

**Методы статистического анализа полученных результатов.** Соответствие распределения количественных показателей нормальному оценивали критерием Шапиро–Уилка. Показатели, характер распределения которых подчинялся нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае ненормального распределения количественных данных их описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Переменные, характер распределения которых соответствовал нормальному, при условии равенства дисперсий сравнивали в группах с помощью *t*-критерия Стьюдента. При отличии характера распределения от нормального — с помощью *U*-критерия Манна–Уитни.

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений, сравнение которых проводили с помощью четырехпольных таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность выборки и точного метода Фишера (ТМФ). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатели отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами 95% (ДИ). Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для множественных сравнений использовали поправку Бонферрони.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0.1, IBM Corp., Armonk, NY), при создании графиков динамики, точечных диаграмм и табличного представления — программную платформу «Microsoft Office Excel 2019». ОР рассчитывали с помощью программы MedCalc, версия 11.6.

### Результаты

Изучение генетического разнообразия групп пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и ГДЗЛ, а также условно-здоровых доноров по распределению однонуклеотидных полиморфных вариантов rs11053646 гена *OLRI* выявило следующую частоту генотипов: *OLRI* CC — 81%, *OLRI* CG — 17,6%, *OLRI* GG — 1,4%,  $n=216$ , что соответствовало закону Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,319$ ,  $p=0,572$ ) и статистически значимо не отличалось от распределения в группе пациентов с ВП (CC — 88,1%, CG — 11,9%, GG — 0%,  $\chi^2=0,403$ ,  $p=0,526$ ,  $n=101$ ), и группе условно-здоровых доноров (CC — 87,8%, CG — 10,9%, GG — 1,3%,  $\chi^2=2,7$ ,  $p=0,10$ ,  $n=155$  (рис. 2).

У пациентов с ГДЗЛ и минорным аллелем *OLRI* rs11053646 G (генотипы CG, GG), кодирующим вариант 167N *OLRI*, течение заболевания реже осложнялось свищом ( $p=0,0015$ ; ТМФ; ОШ=3,55, 95% ДИ: 0,12–0,64; ОР=2,37, 95% ДИ: 1,24–4,50;  $n=216$ ; рис. 3, а). Для пациентов, переболевших COVID-19, данная ассоциация сохранялась ( $p=0,0058$ ; ТМФ; ОШ=7,27, 95% ДИ: 1,54–34,3; ОР=4,28, 95% ДИ: 1,31–16,23;  $n=81$ ; рис. 3, б). Среди пациентов, не переболевших COVID-19, закономерность не была значима ( $p=0,1065$ ; ТМФ;  $n=135$ ; рис. 3, в). Таким образом, минорный аллель *OLRI* rs11053646 G защищает от более тяжелого течения ГДЗЛ у пациентов, перенесших COVID-19.

Частота минорных генотипов *OLRI* CG, GG также была выше у пациентов с ГДЗЛ без свища по сравнению с когортой пациентов с внебольничной пневмонией ( $p=0,0114$ , ТМФ, ОШ=2,6, 95% ДИ: 1,3–5,4).

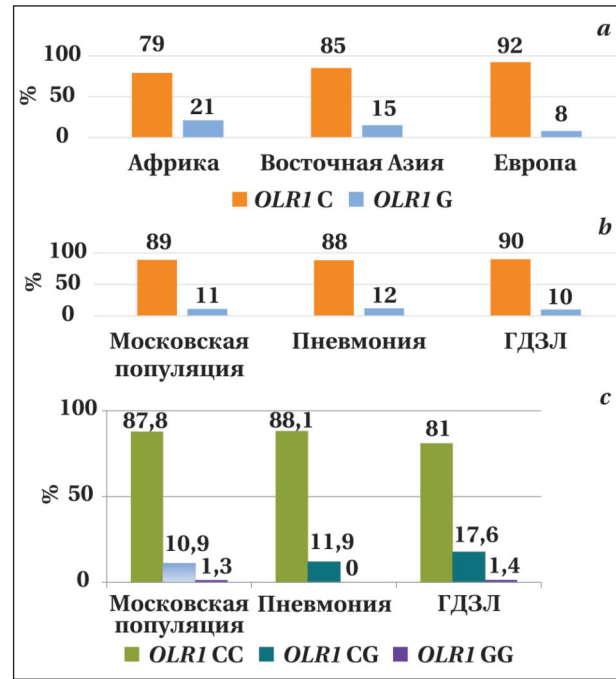


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов *OLRI* rs11053646.

Примечание. Частоты аллелей: а — литературные данные; б — условно-здоровые доноры (московская популяция) и пациенты с ВП и ГДЗЛ. Частоты генотипов: с — условно-здоровые доноры (московская популяция) и пациенты с ВП и ГДЗЛ.

Ранее мы показали, что сниженное содержание лимфоцитов и повышенное количество нейтрофилов и значений ОНЛ значимо ассоциируется с исходом ГДЗЛ [28]. Представляло интерес выяснить, связаны ли два предиктора — генотип *OLRI* и количественные параметры содержания клеток иммунной системы в циркуляции у пациентов с ГДЗЛ. С учетом возможного влияния перенесенного COVID-19 на проявленность связи, при анализе результатов пациентов подразделили в зависимости анамнестических данных, подтвержденных документально результатами ПЦР. Сравнили количество

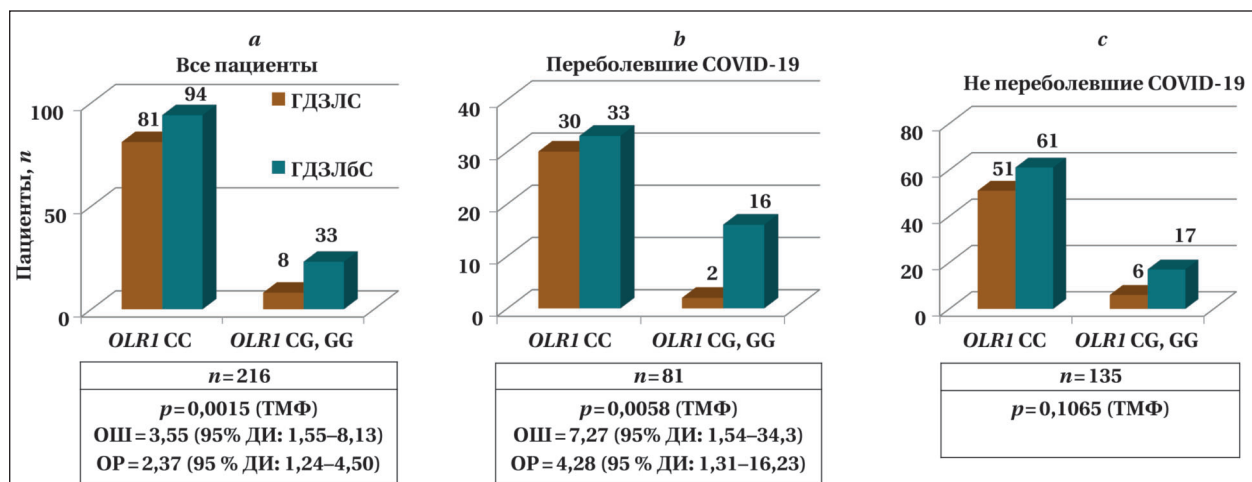


Рис. 3. Частота развития свищевое осложнения в зависимости от аллеля *OLRI* rs11053646.

**Таблица 2. Количество нейтрофилов в крови пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ( $\times 10^9/\text{л}$ ).**

ГДЗЛ	Генотип <i>OLRI</i>	COVID-19 в анамнезе	Дни			
			1-й		3-й	
ГДЗЛС; M (IQR)	CC	+	9,2 (6,37–13,6); 89	—	7,8 (5,75–11,1); 89	—
	CG/GG	—	—	10,5 (6,87–16,05); 57	—	8,4 (5,85–11,1); 57
ГДЗЛ6С; M (IQR)	CC	+	8,3 (6–13); 127	8,6 (5,82–12,77); 49	7,3 (4,8–10,4); 127	7 (4,3–9,77); 49
	CG/GG	—	—	8,2 (6,07–13,3); 78	—	7,5 (5–10,67); 78
	CG/GG	+	9 (6,05–10,3); 127	6,6 (4,85–9,55); 49	7 (4,87–9,12); 127	6,7 (4,35–9,15); 49
		—	—	9,3 (6,87–12,5); 78	—	7,2 (5–8,95); 78
			$p_1=0,920$		$p_1=0,491$	
			$p_2=0,411$		$p_2=0,638$	
			$p_3=\text{НД}$		$p_3=\text{НД}$	
			$p_4=0,185$		$p_4=0,649$	
			$p_5=0,193$		$p_5=0,779$	
			$p_6=0,837$		$p_6=0,799$	

**Таблица 3. Количество лимфоцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ( $\times 10^9/\text{л}$ ).**

ГДЗЛ	Генотип <i>OLRI</i>	COVID-19 в анамнезе	Дни			
			1-й		3-й	
ГДЗЛС; M (IQR)	CC	+	1,7 (1,07–2,22); 89	—	1,5 (1–2); 89	—
	CG/GG	—	—	1,5 (1–2,15); 57	—	1,4 (0,9–1,97); 57
ГДЗЛ6С; M (IQR)	CC	+	1,9 (1,2–2,3); 127	2,4 (1,6–2,7); 57	1,7 (1,2–2); 127	2,2 (1,7–2,6); 57
	CG/GG	—	—	1,9 (1,1–2,52); 49	—	1,5 (1,2–2,05); 49
	CG/GG	+	1,8 (1,4–2,22); 127	1,9 (1,3–2,3); 78	1,6 (1,175–2,3); 127	1,7 (1,17–2); 78
		—	—	2,25 (1,45–2,75); 49	—	1,75 (1,35–2,9); 49
			1,6 (1,37–2); 78		1,4 (1,1–1,8); 78	
			$p_1=0,239$		$p_1=0,031$	
			$p_2=0,991$		$p_2=0,971$	
			$p_3=\text{НД}$		$p_3=\text{НД}$	
			$p_4=0,164$		$p_4=0,116$	
			$p_5=0,169$		$p_5=0,208$	
			$p_6=0,123$		$p_6=0,238$	

**Таблица 4. Количество моноцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища ( $\times 10^9/\text{л}$ ).**

ГДЗЛ	Генотип <i>OLRI</i>	COVID-19 в анамнезе	Дни			
			1-й		3-й	
ГДЗЛС; M (IQR)	CC	+	0,8 (0,6–1,1); 89	—	0,6 (0,4–0,9); 89	—
	CG/GG	—	—	0,8 (0,5–1,17); 57	—	0,6 (0,4–0,97); 57
ГДЗЛ6С; M (IQR)	CC	+	1,3 (0,65–1,45); 89	1,3 (1,3–1,6); 57	0,7 (0,5–1); 127	0,95 (0,8–1); 57
	CG/GG	—	—	0,9 (0,7–1,2); 49	—	0,7 (0,5–0,92); 49
	CG/GG	+	0,8 (0,6–1,02); 127	0,9 (0,6–1,3); 78	0,6 (0,5–0,7); 127	0,7 (0,5–1); 78
		—	—	0,8 (0,55–0,95); 49	—	0,55 (0,45–0,7); 49
			0,9 (0,67–1,1); 78		0,6 (0,5–0,92); 78	
			$p_1=0,194$		$p_1=0,469$	
			$p_2=0,195$		$p_2=0,043$	
			$p_3=\text{НД}$		$p_3=\text{НД}$	
			$p_4=0,010$		$p_4=0,172$	
			$p_5=0,075$		$p_5=0,036$	
			$p_6=0,823$		$p_6=0,380$	

нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов у пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й и последний дни госпитализации, в том числе — с учетом подтвержденного данными ПЦР перенесенного COVID-19.

**Нейтрофилы.** Для подгрупп пациентов с ГДЗЛ со свищом и без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 различия в содержании циркулирующих нейтрофилов в первый, на третий, пятый, седьмой и последние дни не обнаружили, независимо от факта перенесенного COVID-19 (табл. 2).

**Лимфоциты.** Между подгруппами пациентов с ГДЗЛ со свищом и различными генотипами *OLRI* rs11053646 различия по содержанию лимфоцитов на 1-й, 7-й и последние дни госпитализации не обнаружили. Различия в этой группе выявили только на 3-й и 5-й дни госпитализации: у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание лимфоцитов в крови было выше (табл. 3).

У пациентов со свищевым осложнением, не переболевших COVID-19, только на 5-й день выявили количественную разницу лимфоцитов в крови. Таким образом, для пациентов, не пе-

		Дни			
5-й	7-й	Последний			
8 (5,1–11,17); 85	—	7 (4,65–11,72); 85	—	6,1 (4,7–7,9); 85	—
8,5 (5,02–11,82); 54	—	7,4 (4,55–12,62); 54	—	6,4 (4,7–8,425); 54	—
7,8 (4,9–11,5); 85	—	6,7 (3,1–10,5); 85	—	7,55 (4,8–16,7); 85	—
7,4 (4,8–13,8); 54	—	7,3 (3,07–13,85); 54	—	5,6 (4,67–21,4); 54	—
6,6 (4,47–9,7); 126	7,45 (4,1–11,5); 48	5,8 (4,25–7); 126	7 (4,05–8,2); 48	5,5 (3,75–6,82); 126	5,3 (3,7–6,45); 48
6,6 (4,72–9,60); 78	6,6 (4,72–9,60); 78	—	5,5 (4,25–7); 78	—	5,6 (3,75–7); 78
6 (4,17–8,22); 126	5,45 (4,3–8,7); 48	5 (3,9–6,32); 126	5,05 (3,75–6,05); 48	4,5 (3,2–5,9); 126	5,1 (3,35–5,95); 48
6 (4,07–8,22); 78	—	—	5 (3,9–7); 78	—	4 (3,175–5,9); 78
$p_1=0,884$		$p_1=0,738$		$p_1=0,372$	
$p_2=0,457$		$p_2=0,208$		$p_2=0,074$	
$p_3=НД$		$p_3=НД$		$p_3=НД$	
$p_4=0,831$		$p_4=0,654$		$p_4=0,676$	
$p_5=0,432$		$p_5=0,177$		$p_5=0,634$	
$p_6=0,611$		$p_6=0,521$		$p_6=0,055$	

		Дни			
5-й	7-й	Последний			
1,4 (1–1,87); 85	—	1,4 (1–1,87); 85	—	1,4 (1,02–2,1); 85	—
1,3 (0,97–1,8); 54	—	1,2 (0,8–1,72); 54	—	1,4 (1,07–2); 54	—
1,95 (1,6–3,2); 85	—	1,4 (1,1–2,0); 85	—	1,45 (1,2–1,8); 85	—
2 (1,57–3,35); 54	—	1,5 (1,07–2,5); 54	—	1,5 (1,3–2,5); 54	—
1,5 (1,2–2); 126	1,4 (0,95–1,9); 48	1,5 (1,07–2); 126	1,5 (1–2); 48	1,7 (1,17–2,3); 126	1,5 (1,2–1,9); 48
1,6 (1,27–2,02); 78	1,6 (1,27–2,02); 78	—	1,7 (1,27–2); 78	—	1,8 (1,1–2,4); 78
1,6 (1,17–2,2); 126	1,6 (1,15–2,45); 48	1,8 (1,37–2,02); 126	1,8 (1,5–2,25); 48	2 (1,3–2,32); 126	2 (1,2–2,55); 48
1,6 (1,17–2); 78	—	—	1,6 (1,2–2,02); 78	—	2 (1,37–2,22); 78
$p_1=0,027$		$p_1=0,520$		$p_1=0,771$	
$p_2=0,472$		$p_2=0,262$		$p_2=0,376$	
$p_3=НД$		$p_3=НД$		$p_3=НД$	
$p_4=0,019$		$p_4=0,270$		$p_4=0,456$	
$p_5=0,135$		$p_5=0,084$		$p_5=0,114$	
$p_6=0,861$		$p_6=0,947$		$p_6=0,973$	

		Дни			
5-й	7-й	Последний			
0,5 (0,4–0,8); 85	—	0,5 (0,4–0,7); 85	—	0,6 (0,4–0,7); 85	—
0,5 (0,4–0,62); 54	—	0,5 (0,4–0,7); 54	—	0,6 (0,37–0,7); 54	—
0,95 (0,6–1,1); 85	—	0,5 (0,5–0,8); 85	—	0,8 (0,3–0,9); 85	—
1 (0,82–1,1); 54	—	0,5 (0,5–0,85); 54	—	0,8 (0,27–0,97); 54	—
0,6 (0,4–0,8); 126	0,6 (0,4–0,85); 48	0,6 (0,5–0,8); 126	0,6 (0,4–0,8); 48	0,6 (0,475–0,7); 126	0,6 (0,4–0,7); 48
0,6 (0,4–0,7); 78	0,6 (0,4–0,7); 78	—	0,6 (0,5–0,72); 78	—	0,6 (0,5–0,8); 78
0,6 (0,37–0,7); 126	0,6 (0,4–0,7); 48	0,5 (0,4–0,62); 126	0,55 (0,45–0,6); 48	0,5 (0,3–0,6); 126	0,5 (0,35–0,55); 48
0,6 (0,37–0,72); 78	—	—	0,5 (0,3–0,7); 78	—	0,5 (0,3–0,6); 78
$p_1=0,010$		$p_1=0,668$		$p_1=0,332$	
$p_2=0,775$		$p_2=0,090$		$p_2=0,030$	
$p_3=НД$		$p_3=НД$		$p_3=НД$	
$p_4=0,009$		$p_4=0,502$		$p_4=0,483$	
$p_5=0,599$		$p_5=0,743$		$p_5=0,238$	
$p_6=0,908$		$p_6=0,068$		$p_6=0,0089$	

реболевших COVID-19, количество лимфоцитов у носителей минорного аллеля G *OLRI* было выше, чем у пациентов мажорного генотипа *OLRI* CC. Для пациентов со свищевым осложнением, перенесших COVID-19, учитывая малое количество носителей минорного аллеля *OLRI* G, расчет не проводили. При использовании поправки Бонферрони (оценке на основании значений нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) значимость различий не сохранилась.

Для подгрупп пациентов с ГДЗЛ без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646 содержание лимфоцитов во все дни госпитализации

не различалось, в том числе — при анализе в зависимости от факта перенесенного COVID-19 (табл. 3).

**Моноциты.** Количество моноцитов в подгруппе пациентов, переболевших COVID-19, с ГДЗЛ со свищом и различными генотипами *OLRI* rs11053646 на 1-й, 3-й, 7-й и последние дни госпитализации было одинаковым. На 5-й день госпитализации у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание моноцитов в крови было значимо выше.

В подгруппе пациентов со свищевым осложнением, не переболевших COVID-19, на 3-й, 7-й

и последние дни госпитализации разницы по количеству моноцитов в крови не обнаружили. В 1-й и на 5-й дни выявили разницу между пациентами разных генотипов по содержанию моноцитов в крови: у пациентов с минорными генотипами *OLRI* CG, GG содержание моноцитов в крови было значимо выше, чем у носителей генотипа CC.

Далее, сравнили количество моноцитов в подгруппе пациентов с ГДЗЛ без свища и различными генотипами *OLRI* rs11053646, имеющих COVID-19 в анамнезе. Для пациентов, переболевших COVID-19 на 1-й, 5-й, 7-й и последние дни госпитализации разницы по количеству моноцитов в крови не выявили. Однако на 3-й день обнаружили различия: у носителей минорного аллеля *OLRI* G по сравнению с пациентами мажорного генотипа *OLRI* CC количество моноцитов было значимо ниже. У пациентов, не переболевших COVID-19, содержание моноцитов в крови не различались (табл. 4).

С учетом ранее полученных сведений о возможном вкладе гена *OLRI* в течение осложнений пневмонии, в ограниченном количестве образцов плазмы пациентов, перенесших COVID-19 ( $n = 19$ ), определяли содержание OxLDL. Относительно высокое содержание OxLDL (более 100 нг/мл), ассоциировалось с наличием свищевого осложнения ( $p = 0,0445$ ; ТМФ; ОШ = Infinity; ОР = 1,62, 95% ДИ = 1,05–2,49;  $n = 19$ , рис. 4).

### Обсуждение

Рассмотрели генетические маркеры, прогнозирующие течение ГДЗЛ. Показали, что минорный аллель *OLRI* G (rs11053646) «защищает» от развития свищевых осложнений у пациентов с ГДЗЛ. Так как распределение частот генотипов *OLRI* не отличалось от распределения в здоровой популяции и среди пациентов с внебольничной пневмонией, аллель *OLRI* G rs11053646 участвует в контроле течения инфекционного заболевания легких, а именно — на стадии развития свищевого осложнения пневмонии.

Исследовали также вклад однонуклеотидной замены *OLRI* rs11053646, при которой трансверсия с.501 G>C в экзоне 4 кодирующей цепи гена приводит к замене аминокислоты лизина на аспарагин в положении 167 (р.К167N, рис. 5) рецептора LOX-1. Единичные работы указывают на повышение риска развития атеросклероза, ОИМ, ишемического инсульта, артериальной гипертензии для носителей минорных генотипов *OLRI* (rs11053646) [22, 26, 27].

Как видно на рис. 2, имеется тенденция к увеличению частоты минорного аллеля G *OLRI* rs11053646 в африканской популяции, по сравнению с европейской: в европейской по-

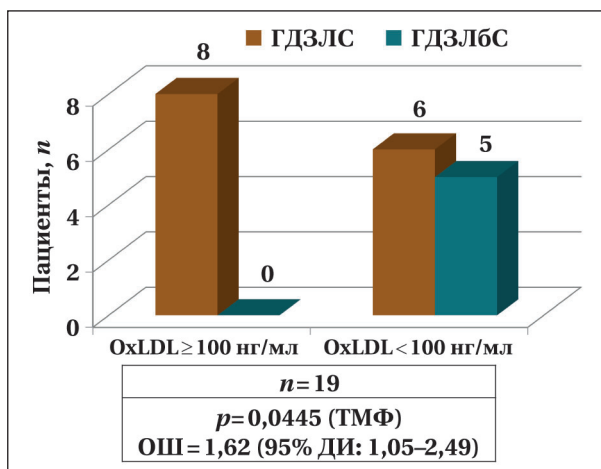


Рис. 4. Содержание OxLDL в плазме пациентов с ГДЗЛ в зависимости от наличия свищевого осложнения (фистулы).

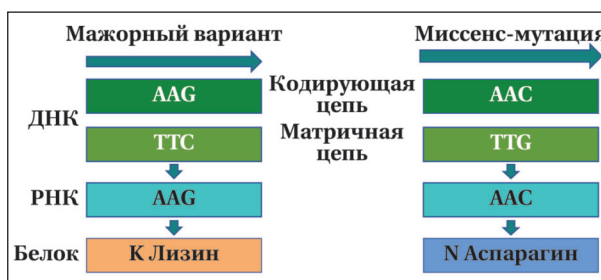


Рис. 5. Однонуклеотидная замена *OLRI* rs11053646 (авторский рисунок).

пуляции носители мажорного генотипа составляют 92%, в африканской — 78% [34]. Частота инфекционных заболеваний в Африке повышена [35]. Можно предположить, что более высокая распространенность минорного аллеля *OLRI* G в африканской популяции носит адаптационный характер вследствие более высокой частоты инфекционных заболеваний. Возможно, наличие минорной мутации *OLRI* и, соответственно, носительство генотипов CG, GG обеспечило лучшую защиту от инфекций за счет более результативных иммунных механизмов, препятствующих развитию жизнеугрожающих гнойных осложнений и других инфекций, фатальных в условиях недостатка лекарственных средств или несвоевременного лечения. Именно такие могут быть фактором отбора, способствующего накоплению «защитного» минорного аллеля в популяции.

Своеобразной «платой» за это эволюционное преимущество могло стать увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, характерное для данных генотипов. Имеющиеся данные подтверждают, что в макрофагах человека наличие минорной мутации G, способствующей замене Lys167Asn приводило к снижению степени связывания лиганда рецептора LOX-1 — OxLDL и ингибции активированных этим лигандом

киназа ERK1/2 [36] — финальных молекул провоспалительного сигнального пути RAS-ERK1/2 в цитоплазме, активирующих в ядре транскрипционные факторы генов (включая NFκB), контролирующие процессы воспаления. Таким образом, патогенез менее тяжелой формы гнойного осложнения пневмонии (без формирования свища), ассоциированной с минорным вариантом *OLRI* с заменой Lys167Asn, может быть связан с предрасположенностью к развитию менее интенсивной воспалительной реакции в легких, не приводящей к развитию структурно-морфологических нарушений и длительного гнойного процесса с увеличенной вероятностью жизнеугрожающего состояния — сепсиса, включая септический шок.

Стоит отметить, что дополнительный вклад в патогенез развития ГДЗЛ в зависимости от генотипа *OLRI* могли внести супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells — MDSC), которые играют одну из ключевых ролей в течении и исходе инфекционных осложнений критических состояний включая сепсис [14, 15, 27, 37]. Генерация MDSC происходит в результате персистирующей стимуляции предшественников миелоидных клеток в костном мозгу вследствие затяжной или хронической инфекции, хронического воспаления, онкологического заболевания. Относительно слабые, но постоянные сигналы индуцируют стойкий миелопоэз с выходом в кровотоки незрелых миелоидных клеток, с их последующим созреванием в MDSC [38, 39]. Основной функциональной характеристикой таких клеток является их мощная способность подавлять различные типы иммунных реакций, осуществляемая разными механизмами [14, 40–42].

Различают не менее двух субпопуляций — гранулоцитарные, или полиморфноядерные MDSC (G-MDSC, или PMN-MDSC, соответственно) и моноцитарные MDSC (M-MDSC). Хотя MDSC участвуют в подавлении активности различных клеток иммунной системы, основными мишенями MDSC являются Т-клетки. M-MDSC и PMN-MDSC используют разные механизмы иммуносупрессии. M-MDSC подавляют ответы Т-клеток как антиген-специфическим, так и неспецифическим образом, используя механизмы, связанные с продукцией NO и цитокинов. PMN-MDSC способны подавлять функциональную активность взаимодействующих клеток иммунной системы преимущественно антиген-специфическим образом, вызывая толерантность Т-клеток вследствие модификации их клеточных рецепторов при взаимодействии с MDSC, продуцирующими радикалы пероксинитрита, а также аргиназу и простагландины [43, 44].

Установлено, что рецептор LOX-1 играет роль в генерации PMN-MDSC [45], а зависимые от ERK1/2 сигнальные механизмы обеспечивают накопление этой субпопуляции в организме [46]. Возможная связь с патогенезом ГДЗЛ подкрепляется сведениями о накоплении MDSC при плевральной эффузии, предшествующей развитию ЭП [47]. Возможно, что ожидаемая сниженная активность MDSC у носителей минорного варианта *OLRI* приведет к меньшей иммуносупрессии и большей результативности функционирования систем врожденного и адаптивного иммунитета, что проявится в условиях высокой вероятности развития инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Роль PMN-MDSC в развитии ИСМП и вклад MDSC в подавление активности Т-клеточного иммунитета против жизнеугрожающего возбудителя ИСМП — гипервирулентной *K. pneumoniae* был продемонстрирован в работах F. Uhel и соавт. [48] и Q. Xu и соавт. [49], соответственно.

Следует отметить, что у пациентов с мажорным генотипом СС содержание лимфоцитов оказались ниже, чем у носителей минорного аллеля, хотя статистическая значимость была маргинальна и выявлялась только на 5-й день госпитализации, можно предположить, что у носителей мажорного генотипа СС выше риск сниженной способности к развитию клеточных и гуморальных реакций адаптивного иммунитета, в том числе после пронесенного COVID-19 [50, 51]. Приведенные результаты свидетельствуют в пользу большего потенциала развития результативного противoinфекционного иммунитета у пациентов — носителей минорной мутации G *OLRI* вследствие большего содержания лимфоцитов в крови и снижению риска развития персистирующей или хронической воспалительной реакции, предрасполагающей к более тяжелому течению инфекции. Возможно, что именно более интенсивные ERK-зависимые сигнальные механизмы, иницируемые у носителей мажорного варианта гена *OLRI* — СС взаимодействием циркулирующим OxLDL с рецептором LOX-1, определяют высокий риск развития свища.

Следует отметить, что ассоциация мажорного варианта СС с развитием свища при ЭП была значимой только в группе пациентов, перенесших COVID-19. Возможно, увеличение риска развития свищевого осложнения после перенесенного COVID-19 связано как с увеличенным содержанием лиганда OxLDL, так и с наличием аллельного варианта гена *OLRI*, обеспечивающего более частое взаимодействие лиганд-рецептор, в сочетании с нарушением функций легких и иммунной системы, как последствий COVID-19.

На ограниченной выборке показали, что увеличение содержания Ox-LDL связано с развитием свищевого осложнения. Возможно, использование ингибиторов PCSK9 в отношении пациентов с ГДЗЛ имеет потенциал.

Несмотря на незначительный размер группы и маргинальный характер статистический значимости, полученные результаты выявили тенденцию к ассоциации высокого содержания OxLDL в плазме и фактического развития свища. Это подтверждает целесообразность продолжения исследований по определению предиктивной информативности содержания в плазме лиганда LOX-1 у пациентов с ГДЗЛ.

Не исключено, что именно комплементарные маркеры — генетический вариант *OLR1* и высокая концентрация лиганда продукта гена — рецептора LOX-1 в комбинации могут стать наиболее информативными предикторами риска неблагоприятного течения ЭП и использоваться с целью подбора оптимальных методов персонализированного лечения.

## Литература

1. Корьмасов Е. А., Яблонский П. К., Жестков К. Г., Соколович Е. Г., Мотус И. Я., Лищенко В. В., Скрябин С. А. Нагноительные заболевания легких: национальные клинические рекомендации Ассоциация Торакальных Хирургов России. URL: [http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких\\_ПРОЕКТ\\_.pdf](http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_ПРОЕКТ_.pdf) (дата обращения 01.02.2025). Korymasov E. A., Yablonsky P. K., Zhestkov K. G., Sokolovich E. G., Motus I. Ya., Lishhenko V. V., Skryabin S. A. Suppurative lung diseases: National clinical guidelines of the Association of Thoracic Surgeons of Russia. (in Russ.). URL: [http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких\\_ПРОЕКТ\\_.pdf](http://thoracic.ru/wp-content/uploads/НКР-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_ПРОЕКТ_.pdf) (accessed on 01.02.2025).
2. Garvia V, Paul M. Empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Stüben B. O., Pitzko G. A., Reeh M., Melling N., Izbicki J. R., Bachmann K., Tachezy M. Intrathoracic vacuum therapy for the therapy of pleural empyema—a systematic review and analysis of the literature. *J Thorac Dis*. 2023; 15 (2): 780–790. DOI: 10.21037/jtd-22-1188. PMID: 36910103.
4. Hassan M., Patel S., Sadaka A. S., Bedawi E. O., Corcoran J. P., Porcel J. M. Recent insights into the management of pleural infection. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 3415–3429. DOI: 10.2147/IJGM.S292705. PMID: 34290522.
5. Iguina M. M., Danckers M. Thoracic empyema. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. Sabbula B. R., Rammoohan G., Athavale A., Akella J. Lung abscess. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32310380.
7. Kattoor A. J., Goel A., Mehta J. L. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8 (7): 218. DOI: 10.3390/antiox8070218. PMID: 31336709.
8. Orekhov A. N. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2018; 29 (4): 279–284. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000525. PMID: 29746302.
9. von Hundelshausen P., Schmitt M. M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis—clinical applications. *Front Physiol*. 2014; 5: 294. DOI: 10.3389/fphys.2014.00294. PMID: 25152735.
10. Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (10): 107–112. Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V. Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology = Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2024; 29 (10): 107–112. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6080.
11. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Писарев В. М. Значение окисленных липопротеинов низкой плотности и их рецепторов LOX-1 при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;

Ограничением нашего исследования является отсутствие зарегистрированного протокола исследования.

## Заключение

Носительство аллеля С гена *OLR1* rs11053646 в гомозиготной форме (генотип СС) является неблагоприятным маркером течения ГДЗЛ для пациентов, перенесших COVID-19. Наличие минорного аллеля G *OLR1* rs11053646 (генотипы СG, GG), напротив, защищает от развития свищевого осложнения. Содержание OxLDL  $\geq 100$  нг/мл обладает потенциалом предиктивного маркера более тяжелого течения ГДЗЛ с развитием свищевого осложнения.

**Примечание.** По результатам полученных данных получен патент РФ «Способ прогнозирования свищевого осложнения при гнойном заболевании легких» № 2 845 356 С1, рег.18.08.2025, приоритет 19.12.2024 (авторы: Писарев В. М., Чумаченко А. Г., Фетлам Д. Л., Гречко А. В.).

- 27 (6): 589–597. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Pisarev V. M. The significance of oxidized low-density lipoproteins and receptors LOX-1 in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus = Sakharniy Diabet*. 2024; 27 (6): 589–597. (in Russ.). DOI: 10.14341/DM13203.
2. Korkmaz F. T., Shenoy A. T., Symer E. M., Baird L. A., Odom C. V., Arafa E. I., Dimbo E. L., et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 attenuates pneumonia-induced lung injury. *JCI Insight*. 2022; 7 (23): e149955. DOI: 10.1172/jci.insight.149955. PMID: 36264633.
3. Sun X., Fu X., Xu S., Qiu P., Lv Z., Cui M., Qiang Zhang Q., et al. *OLR1* is a prognostic factor and correlated with immune infiltration in breast cancer. *Int Immunopharmacol* 2021; 101 (Pt B): 108275. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108275. PMID: 34688153.
4. Cui J., Cai W., Lin J., Zhang L., Miao Y., Xu Y., Zhao W. Monocytic myeloid-derived suppressor cells as an immune indicator of early diagnosis and prognosis in patients with sepsis. *BMC Infect Dis*. 2024; 24 (1): 399. DOI: 10.1186/s12879-024-09290-4. PMID: 38609858.
5. Ruan W. S., Feng M. X., Xu J., Xu Y. G., Song C. Y., Lin L. Y., Li L., et al. Early activation of myeloid-derived suppressor cells participate in sepsis-induced immune suppression via PD-L1/PD-1 axis. *Front Immunol*. 2020; 11: 1299. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01299. PMID: 32719675.
6. Rizzacasa B., Morini E., Pucci S., Murdocca M., Novelli G., Amati F. LOX-1 and its splice variants: a new challenge for atherosclerosis and cancer-targeted therapies. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (2): 290. DOI: 10.3390/ijms18020290. PMID: 28146073.
7. Morini E., Rizzacasa B., Pucci S., Polidoro C., Ferrè F., Caporossi D., Citterich M. H., et al. The human rs1050286 polymorphism alters LOX-1 expression through modifying miR-24 binding. *J Cell Mol Med*. 2016; 20 (1): 181–187. DOI: 10.1111/jcmm.12716. PMID: 26542080.
8. Salehipour P., Rezagholizadeh F., Mahdiannasser M., Kazerani R., Modarressi M. H. Association of *OLR1* gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021; 50 (2): 334–343. DOI: 10.1016/j.hrtng.2021.01.015. PMID: 33524863.
9. Wang L., Yanuck D., Beecham A., Gardener H., Slijfer S., Blanton S. H., Sacco R. L., et al. A candidate gene study revealed sex-specific association between the *OLR1* gene and carotid plaque. *Stroke*. 2011; 42 (3): 588–92. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596841. PMID: 21257822.
10. Predazzi I. M., Norata G. D., Vecchione L., Garlaschelli K., Amati F., Grigore L., Cutuli L., et al. Association between *OLR1* K167N SNP and intima media thickness of the common carotid artery in the general population. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31086. DOI: 10.1371/journal.pone.0031086. PMID: 22347434.
11. Au A., Griffiths L. R., Cheng K. K., Wee Kooi C., Irene W. L. The Influence of *OLR1* and *PCSK9* gene polymorphisms on ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 18224. DOI: 10.1038/srep18224. PMID: 26666837.

22. Alharbi K. K., Ali Khan I., Alotaibi M. A., Saud Aloyaid A., Al-Basheer H.A., Alghamdi N. A., Al-Baradie R. S., et al. Molecular genetic studies in Saudi population; identified variants from GWAS and meta-analysis in stroke. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 25 (1): 83–89. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.08.014. PMID: 29379361.
23. Arslan C., Bayoglu B., Tel C., Cengiz M., Dirican A., Besirli K. Upregulation of OLR1 and IL17A genes and their association with blood glucose and lipid levels in femoropopliteal artery disease. *Exp Ther Med.* 2017; 13 (3): 1160–1168. DOI: 10.3892/etm.2017.4081. PMID: 28450958.
24. Hou X. W., Yang R. Q., Zhong Y. G., Gao W., Sun S. P., Wang N. F. G501C polymorphism of the oxidized LDL receptor gene is associated with albuminuria in Chinese essential hypertension patients. *Genet Mol Res.* 2011; 10 (4). DOI: 10.4238/2011. PMID: 21968806.
25. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (21): 12906. DOI: 10.3390/ijms232112906. PMID: 36361701.
26. Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (7): 1254–1274. DOI: 10.1093/cvr/cvz338. PMID: 31834409.
27. O'Keefe G.E., Wu Y., Mirabadi N., Apodaca M., Qui Q., Morishima C. A pilot study assessing the utility of quantitative myeloid-derived suppressor cell measurements in detecting posttraumatic infection. *Crit Care Explor.* 2025; 7 (3): e1228. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001228. PMID: 40100961.
28. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Вязьмина М. Д., Мороз В. В., Кузовлев А. Н., Писарев В. М. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология.* 2024; 20 (2): 14–28. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Vyazmina M. D., Moroz V. V., Kuzovlev A. N., Pisarev V. M. Prognostic markers of acute suppurative lung disease. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2024; 20 (2): 14–28. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.
29. Чумаченко А. Г., Григорьев Е. К., Писарев В. М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 35–51. Chumachenko A. G., Grigoriev E. K., Pisarev V. M. Contribution of *AGTR1* promoter region polymorphism to the progression and outcome of sepsis in patients with various comorbidities. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 35–51. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
30. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Данилов А. В., Кузовлев А. Н., Гречко А. В., Писарев В. М. Эритроцитарный индекс RDW как маркер прогноза течения и исхода эмпиемы плевры, развившейся после пневмонии: проспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2024; 3: 125–138. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Danilov A. V., Kuzovlev A. N., Grechko A. V., Pisarev V. M. Red cell distribution width index as prognostic marker of the course and outcome of pleural empyema developing after pneumonia: a prospective cohort study. *Ann Crit Care = Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2024; 3: 125–138. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2024-3-125-138.
31. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (5): 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681 (87)90171-8. PMID: 3558716.
32. Linn B. S., Linn M. W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968; 16 (5): 622–626. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x. PMID: 5646906.
33. Rahman N. M., Kahan B. C., Miller R. E., Gleeson F. V., Nunn A. J., Maskell N. A. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest.* 2014; 145 (4): 848–855. DOI: 10.1378/chest.13-1558. PMID: 24264558.
34. The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research. Accessed 28.05.2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.
35. Talisuna A. O., Okiro E. A., Yahaya A. A., Stephen M., Bonkoumou B., Musa E. O., Minkoulou E. M., et al. Spatial and temporal distribution of infectious disease epidemics, disasters and other potential public health emergencies in the World Health Organisation Africa region, 2016–2018. *Global Health.* 2020; 16 (1): 9. DOI: 10.1186/s12992-019-0540-4. PMID: 31941554.
36. Biocca S., Falconi M., Filesi I., Baldini F., Vecchione L., Mango R., Romeo F., et al. Functional analysis and molecular dynamics simulation of LOX-1 K167N polymorphism reveal alteration of receptor activity. *PLoS One.* 2009; 4: e4648. DOI: 10.1371/journal.pone.0004648. PMID: 19247493.
37. Padovani C. M., Yin K. Immunosuppression in sepsis: biomarkers and specialized pro-resolving mediators. *Biomedicines.* 2024; 12 (1): 175. DOI: 10.3390/biomedicines12010175. PMID: 38255280.
38. Gabrilovich D. I. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5 (1): 3–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297. PMID: 28052991.
39. Bronte V., Brandau S., Chen S.-H., Colombo M. P., Frey A. B., Greten T. E., Mandruzzato S., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun.* 2016; 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150. PMID: 27381735.
40. Coudereau R., Waeckel L., Cour M., Rimmele T., Pescarmona R., Fabri A., Jallades L., et al. Emergence of immunosuppressive LOX-1+ PMN-MDSC in septic shock and severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Leukoc Biol.* 2022; 111 (2): 489–496. DOI: 10.1002/JLB.4COVBCR0321-129R. PMID: 33909917.
41. Condamine T., Dominguez G. A., Youn J. L., Kossenkov A. V., Mony S., Alicea-Torres K., Tsyganov E., et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Sci Immunol.* 2016; 1 (2): aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. PMID: 28417112.
42. Cassetta L., Bruderek K., Skrzeczynska-Moncznik J., Osiecka O., Hu X., Rundgren I. M., Lin A., et al. Differential expansion of circulating human MDSC subsets in patients with cancer, infection and inflammation. *J Immunother Cancer.* 2020; 8 (2): e001223. DOI: 10.1136/jitc-2020-001223. PMID: 32907925.
43. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol.* 2018; 19 (2): 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x. PMID: 29348500.
44. Nagaraj S., Gupta K., Pisarev V., Kinarsky L., Sherman S., Kang L., Herber D. L., et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer. *Nat Med.* 2007; 13 (7): 828–835. DOI: 10.1038/nm1609. PMID: 17603493.
45. Coudereau R., Waeckel L., Cour M., Rimmele T., Pescarmona R., Fabri A., Jallades L., et al. Emergence of immunosuppressive LOX-1+ PMN-MDSC in septic shock and severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Leukoc Biol.* 2022; 111 (2): 489–496. DOI: 10.1002/JLB.4COVBCR0321-129R. PMID: 33909917.
46. Shi H., Qin Y., Tian Y., Wang J., Wang Y., Wang Z., Lv J. Interleukin-1beta triggers the expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cell subset dependent on Erk1/2 activation. *Immunobiol.* 2022; 227 (1): 152165. DOI: 10.1016/j.imbio.2021.152165. PMID: 34936966.
47. Kim E. S., Islam J., Lee H. J., Seong S. Y., Youn J. L., Kwon B. S., Kim S. J., et al. Myeloid-derived suppressor cells in pleural effusion as a diagnostic marker for early discrimination of pulmonary tuberculosis from pneumonia. *Front Immunol.* 2024; 15: 1390327. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1390327. PMID: 38742106.
48. Uhel F., Azzaoui I., Grégoire M., Pangault C., Dulong J., Tadié J. M., Gacouin A., et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (3): 315–327. DOI: 10.1164/rccm.201606-1143OC. PMID: 28146645.
49. Xu Q., Liu X., Heng H., Wang H., Chen K., Chan E. W., Yang G., et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibits T-cell-based defense against *Klebsiella pneumoniae* infection via IDO1 production. *PLoS Pathog.* 2025; 21 (3): e1012979. DOI: 10.1371/journal.ppat.1012979. PMID: 40096073.
50. Cilloniz C., Peroni H. J., Gabarrús A., García-Vidal C., Pericàs J. M., Bermejo-Martin J., Torres A. Lymphopenia is associated with poor outcomes of patients with community-acquired pneumonia and sepsis. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8 (6): ofab169. DOI: 10.1093/ofid/ofab169. PMID: 34189165.
51. Ruiz L. A., Serrano L., Pérez S., Castro S., Urrutia A., Uranga A., Artaraz A., et al. Impact of severe lymphopenia on the early prediction of clinical outcome in hospitalized patients with pneumococcal community-acquired pneumonia. *Infection.* 2023; 51 (5): 1319–1327. DOI: 10.1007/s15010-023-01984-2. PMID: 36694093.

Поступила 01.09.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 30.01.2026