

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Я.В. Гурова¹, А.В. Мордык², А.В. Чагайдак¹, И.С. Гурова²

¹ГБУЗ Магаданский областной диспансер фтизиатрии и инфекционных заболеваний, г. Магадан

²ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет, г. Омск

Цель исследования. Определить роль генетических маркеров в возникновении и эффективности химиотерапии туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. В условиях сохраняющейся значимости проблемы туберкулеза необходимо выделять приоритетные направления по борьбе с ним и приоритетную категорию пациентов. У впервые выявленных больных туберкулезом наиболее часто встречается инфильтративная форма; успех лечения этой формы определяет эффективность лечения всей когорты пациентов. В исследование было включено 568 пациентов. Группу I составили 43 пациента с очаговым туберкулезом легких, группу II составили 279 пациентов с инфильтративным туберкулезом, 159 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких – II А ГДУ и 89 пациентов с ФКТ (II Б ГДУ). Группу контроля составили 132 здоровых добровольцев. Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 17,4$ лет. Проведен анализ генетической изменчивости гена CYP 2C19 G681 A(*2) и MDR1 G 2677 T. Методической основой генотипирования явилась аллель-специфическая тетрапраймерная полимеразная цепная реакция (ПЦР). Материалом исследования была сыворотка венозной крови. Метод позволял в одной пробирке амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Подбор гена-кандидата осуществлялся с учетом функционального характера полиморфизма, наличием сопряженности с изменением активности и/или количества соответствующего фермента, а также ассоциаций с различными биологическими эффектами и заболеванием. Статистический анализ количественных данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.6.0.

Результаты исследования. Предпринята попытка выделить особенности метаболизма противотуберкулезных препаратов с целью установления основных факторов, определяющих успех или неудачу лечения данной категории больных. Сравнительный анализ распространенности аллельных вариантов генов CYP 2C19 G 681 A(*2) и MDR1 G 2677 T показал, что G-аллель гена CYP 2C19 в гомо- или гетерозиготном варианте и гомозиготы локуса MDR1 (генотип T/T) достоверно чаще встречаются у здоровых доноров ($OR=0,66$ при $p=0,005$), что трактовали как протективный эффект. При сочетании протективных генотипов эффект усиливался (табл.1). Наиболее значим в этом отношении вариант CYP 2C19 G/* - MDR1 T/T, который был ассоциирован с уменьшением шансов заболеваемости туберкулезом (очаговым и инфильтративным) в 2 раза по сравнению с генотипом “риска” CYP 2C19 G681 A(*2) A/A – MDR1G/* ($OR=0,50$ при $p=0,003$). Необходимо отметить, что протективный эффект генотипа 681G/G гена CYP 2C19 в гомозиготном варианте проявился лишь в случаях с инфильтративным туберкулезом легких ($OR=0,50$ при $p=0,001$), тогда как гетерозиготный вариант CYP 2C19 G681 A(*2) A/G встречался достоверно реже как при инфильтративном туберкулезе легких, так и при ФКТ ($OR=0,50$ при $p=0,003$).

Таблица 1

Частота встречаемости протективных генотипов в исследованных группах

Локус, сайт	Частота встречаемости генотипа в исследованных группах, [абс.зн/%]
-------------	--

	контроль N=132	Очаговый туберкулез N=43	Инфильтрат ивный туберкулез N=279	ФКТ ДГ группа IIA N=159	ФКТ ДГ группа IIB N=89
CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	63 (47,01) ##	11 (25,0)	81 (33,3)	14 (8,92)	48 (53,93) *
CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	25 (18,66) #	3 (6,82)	28 (11,5)	70 (44,59)	10 (11,24) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	14 (10,45)	2 (4,55)	11 (3,97)	4 (2,53)	8 (8,99) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	33 (24,63) #	5 (11,36)	33 (11,91)	8 (5,06)	19 (21,35) *

p< 0,05 - относительно контрольной популяции

p< 0,01 – относительно контрольной популяции

* p< 0,01 – внутригрупповое сравнение (при сравнении IIA и IIB)

Еще более значителен этот эффект у пациентов комбинации генотипов:

MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G (p< 0,01);

MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G (p< 0,01);

MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G - CYP 2C19 G681 A(*2) A/G (p<0,001).

Протективный эффект по локусам CYP 2C19 G681 A(*2) A/G и MDR1 наиболее убедителен в группе «отрицательного» контроля (ФКТ легких). В группе IIB были больные с различными воспалительными заболеваниями, которые при поступлении имели интрапюльмональные осложнения (гидроторакс, пневмо- и/или гемоторакс, плеврит, различные стадии ОДН), но в дальнейшем процент летальных исходов в этой группе был значительно ниже. Носителей протективных генотипов в этой группе было 65,17%, в том числе сочетаний - 30,34%.

Заключение. Использование результатов генотипирования позволило прогнозировать неудачу при лечении впервые выявленных пациентов с вторичными формами туберкулеза и своевременно устранить факторы, препятствующие благоприятному результату химиотерапии. В результате проведенного исследования установлена взаимосвязь, что однолокусные эффекты усиливаются в случаях комбинации генотипов: относительно предрасположенности к риску возникновения туберкулеза или протективного влияния и сопряжены с эффективностью антибактериальной терапии при лечении данного заболевания. В нашем исследовании мы определили протективные генотипы по изученным локусам в выборках больных исследуемых групп. Это позволило улучшить результаты лечения больных туберкулезом путем выявления групп повышенного риска с помощью молекулярно-генетических методов исследования и разработать принципы лечения с учетом индивидуальных генетических особенностей.

Гурова Яна Валериевна, YANA_GUROVA@mail.ru

GurovaY.V.doc.